

PCT

WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM  
Internationales Büro



INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE  
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

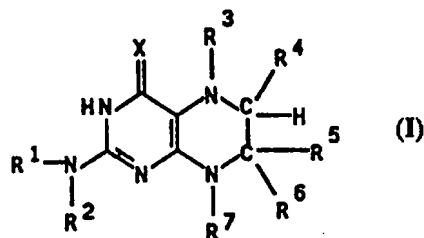
<p>(51) Internationale Patentklassifikation <sup>6</sup> : C07D 475/04, 475/06, A61K 31/505</p>	<p>A2</p>	<p>(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 95/32203 (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 30. November 1995 (30.11.95)</p>
<p>(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP95/01785 (22) Internationales Anmeldedatum: 11. Mai 1995 (11.05.95) (30) Prioritätsdaten: P 44 18 097.7 24. Mai 1994 (24.05.94) DE (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): HOECHST AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE]; Brünigstrasse 50, D-65929 Frankfurt am Main (DE). (72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): Pfeleiderer, Wolfgang [DE/DE]; Lindauer Strasse 47, D-78464 Konstanz (DE). SCHMIDT, Harald [DE/DE]; Lorettoweg 19, D-97337 Dettelbach (DE). HENNING, Rainer [DE/JP]; Sannencho Building 3F, 40-17, Nishihara 3-chome, Shibuya-ku, Tokyo 151 (JP). (74) Anwalt: MULEY, Ralf; Hoechst Aktiengesellschaft, Werk Cassella, Hanauer Landstrasse 526, D-60386 Frankfurt am Main (DE).</p>	<p>(81) Bestimmungsstaaten: CA, JP, US, europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).  Veröffentlicht Ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu veröffentlichen nach Erhalt des Berichts.</p>	

(54) Title: USE OF TETRAHYDROPTERIDINE DERIVATIVES AS NO-SYNTASE INHIBITORS

(54) Bezeichnung: VERWENDUNG VON TETRAHYDROPTERIDIN-DERIVATEN ALS HEMMSTOFFE DER NO-SYNTASE

(57) Abstract

The present invention relates to the use of pteridine derivatives of general formula (I) in which X is O or NH and R<sup>4</sup> may, for instance, be hydrogen, phenyl or the radical R<sup>4a</sup>-CH<sub>2</sub> and R<sup>4a</sup> is e.g. hydrogen, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyl mercapto, the radical -NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup> or the radical -OR<sup>13</sup>, and in which R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>11</sup>, R<sup>12</sup> and R<sup>13</sup> have the meanings given in claim 1, which are carbon monoxide-synthase inhibitors, for the treatment of diseases caused by a raised carbon monoxide level.



(57) Zusammenfassung

Die vorliegende Erfindung betrifft die Verwendung von Pteridin-Derivaten der allgemeinen Formel (I), in der X für O oder NH steht und R<sup>4</sup> z.B. für Wasserstoff, Phenyl oder den Rest R<sup>4a</sup>-CH<sub>2</sub> steht und R<sup>4a</sup> z.B. für Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkylmercapto, den Rest -NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup> oder den Rest -OR<sup>13</sup> steht, und in der R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>11</sup>, R<sup>12</sup> und R<sup>13</sup> die im Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben, die Hemmstoffe der Stickstoffmonoxid-Synthase sind, zur Behandlung von Krankheiten, die durch einen erhöhten Stickstoffmonoxid-Spiegel bedingt sind.

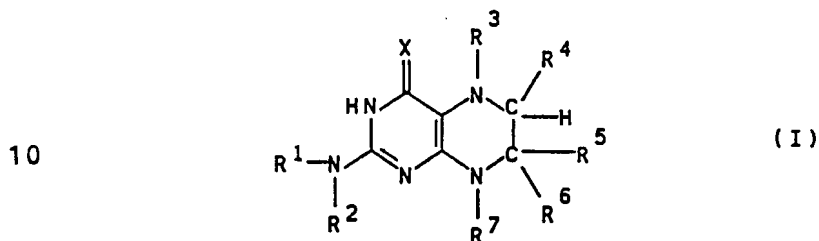
# **LEDIGLICH ZUR INFORMATION**

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AT	Österreich	GA	Gabon	MR	Mauretanien
AU	Australien	GB	Vereinigtes Königreich	MW	Malawi
BB	Barbados	GE	Georgien	NE	Niger
BE	Belgien	GN	Guinea	NL	Niederlande
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland	NO	Norwegen
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	NZ	Neuseeland
BJ	Benin	IE	Irland	PL	Polen
BR	Brasilien	IT	Italien	PT	Portugal
BY	Belarus	JP	Japan	RO	Rumänien
CA	Kanada	KE	Kenya	RU	Russische Föderation
CF	Zentrale Afrikanische Republik	KG	Kirgisistan	SD	Sudan
CG	Kongo	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	SE	Schweden
CH	Schweiz	KR	Republik Korea	SI	Slowenien
CI	Côte d'Ivoire	KZ	Kasachstan	SK	Slowakei
CM	Kamerun	LI	Liechtenstein	SN	Senegal
CN	China	LK	Sri Lanka	TD	Tschad
CS	Tschechoslowakei	LU	Luxemburg	TG	Togo
CZ	Tschechische Republik	LV	Lettland	TJ	Tadschikistan
DE	Deutschland	MC	Monaco	TT	Trinidad und Tobago
DK	Dänemark	MD	Republik Moldau	UA	Ukraine
ES	Spanien	MG	Madagaskar	US	Vereinigte Staaten von Amerika
FI	Finnland	ML	Mali	UZ	Usbekistan
FR	Frankreich	MN	Mongolei	VN	Vietnam

# 1 Verwendung von Tetrahydropteridin-Derivaten als Hemmstoffe der NO-Synthase

Die vorliegende Erfindung betrifft Pteridin-Derivate der  
5 allgemeinen Formel I,



15 die aufgrund ihrer Fähigkeit zur Modulation der körpereigenen Stickstoffmonoxid-Produktion wertvolle Arzneimittel zur Vorbeugung und Bekämpfung von Krankheitszuständen sind, die durch einen gestörten Stickstoffmonoxid-Spiegel gekennzeichnet sind.

20 Stickstoffmonoxid (NO) spielt in verschiedensten physiologischen Prozessen eine bedeutende Rolle (siehe z.B. R.Henning, Nachr. Chem. Tech. Lab. 41 (1993), 413; H.H.H.W.Schmidt et al., Biochim. Biophys. Acta 1178 (1993), 153).

25 Es wirkt z.B. relaxierend auf die glatte Gefäßmuskulatur  
und ist auf diese Weise maßgeblich an der Regulierung des  
Blutdrucks beteiligt, es steuert über eine Hemmung der  
Thrombocytenaggregation die Blutgerinnung, und es ist  
30 beispielsweise im Gehirn als Neurotransmitter in den Auf-  
bau des Langzeitgedächtnisses involviert. In den NANC-  
Nerven des peripheren Nervensystems fungiert NO ebenfalls  
als Botenstoff. Die zelltoxische Wirkung des NO wird von  
Macrophagen für die Infektionsabwehr ausgenutzt.

35

-2-

1 Endogenes NO wird mit Hilfe mindestens drei verschiedener  
NO-Synthase-Isoenzyme aus Arginin gebildet (siehe z.B.  
J.F.Kerwin, Jr., M.Heller, Med. Res. Rev. 14 (1994), 23).  
Sie unterscheiden sich bezüglich ihrer Lokalisation im  
5 Organismus, ihrer Regulierbarkeit durch  $\text{Ca}^{2+}$ /Calmodulin  
sowie ihrer Induzierbarkeit durch Endotoxine und Cyto-  
kine. Die konstitutiven, calciumabhängigen NO-Synthasen  
finden sich beispielsweise in Endothel (Typ III) und im  
Gehirn (Typ I) und sind dort in die Regulation von Blut-  
10 druck und -gerinnung bzw. in Reizleitungsprozesse invol-  
viert. Die cytokin-induzierbare, calciumunabhängige Iso-  
form (Typ II) tritt in Macrophagen, Glattmuskelzellen und  
und Hepatocyten auf. Sie ist in der Lage, über einen lan-  
gen Zeitraum relativ große Mengen NO zu produzieren und  
15 wird für entzündliche Prozesse und die zelltoxische Akti-  
vität der Macrophagen verantwortlich gemacht.

Ein gestörter NO-Haushalt hat schwerwiegende Erkrankungen  
und Schädigungen zur Folge. So führt die exzessive Bil-  
20 dung von NO im septischen oder hämorrhagischen Schock zu  
massiven pathologischen Blutdruckabfällen. Übersteigerte  
NO-Produktion ist an der Entstehung von Typ-1-Diabetes  
und Atherosklerose beteiligt und scheint auch für die  
glutamatinduzierte Neurotoxizität nach cerebraler Ischä-  
mie verantwortlich zu sein. Hohe NO-Konzentrationen kön-  
25 nen darüberhinaus durch Desaminierung von Cytosin zu DNA-  
Schädigungen führen. Beispiele für Erkrankungen, die  
durch einen Mangel an endogenem NO mittelbar oder unmit-  
telbar hervorgerufen werden, sind arterieller Bluthoch-  
druck, Störungen der Hämostase, koronare Herzkrankheit  
30 und die erektile Dysfunktion.

Der Ansatz, eine Modulation der NO-Produktion zur Be-  
handlung dieser Krankheitsbilder zu verwenden, wurde bis-

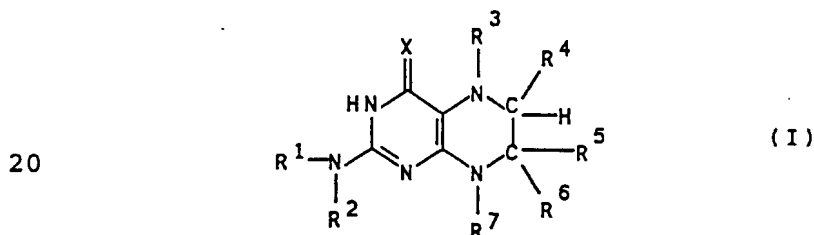
- 1 lang nur mit Hilfe von Arginin-Analoga realisiert  
(GB-A-2240041; WO-A-93/13055). Als weitere potentielle  
NO-Synthase-Hemmstoffe werden in der Literatur N-Imino-  
ethylornithin (McCall et al., Br.J.Pharmacol. 102 (1991),  
5 234), Aminoguanidin (T.P.Misko et al, Eur.J.Pharmacol.  
233 (1993), 119; EP-A-547588) und 7-Nitroindazol  
(P.K.Moore et al, Br.J.Pharmacol. 108 (1993), 296) disku-  
tiert.
- 10 Verschiedene Pteridin-Derivate kommen in der Natur vor,  
und auch Verwendungen von Pteridin-Derivaten als Pharma-  
Wirkstoffe sind beschrieben. So betrifft die EP-B-108 890  
den Einsatz von Pteridin-Derivaten zur Behandlung von  
Krankheiten, die auf einen Katecholamin-Mangel zurück-  
15 gehen, wie etwa der Parkinson'schen Krankheit, und die  
Anwendung von Pteridinen zur Behandlung der Phenylketo-  
nurie (siehe auch E.C.Bigham et al., Chemistry and  
Biology of Pteridines (1986), S.111, Walter de Gruyter &  
Co., Berlin, New York); dazu gehören auch bestimmte Ver-  
20 bindungen der allgemeinen Formel I, in der X für Sauer-  
stoff steht und R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> und R<sup>7</sup> gleichzeitig für Was-  
serstoff stehen. Die Wirkung des natürlich vorkommenden  
5,6,7,8-Tetrahydrobiopterins und von Analoga dieser Sub-  
stanz auf die NO-Produktion wurde z.B. von Kwon et al.  
25 (J.Biol.Chem. 264 (1989), 20496) oder Giovanelli et al.  
(Proc.Natl.Acad.Sci. USA 88 (1991), 7091) untersucht.  
Danach stimuliert Tetrahydrobiopterin die NO-Produktion  
und ist ein Cofaktor der NO-Synthasen. Eine Stimulation  
der NO-Produktion wurde auch für das 7,8-Dihydrobiopterin,  
30 gefunden. Nach Overfeld et al.(Br.J.Pharmacol.107 (1992),  
1008) kann 5,6,7,8-Tetrahydrobiopterin aber auch hemmend  
auf die NO-Produktion wirken. Der Effekt ist konzentra-  
tionsabhängig.
- 35 Über eine Erhöhung der NO-Synthase-Aktivität durch

-4-

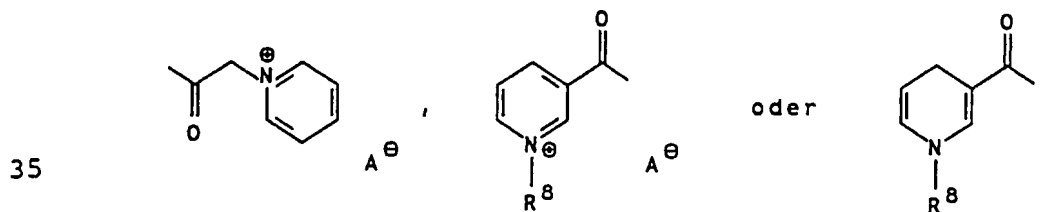
1 6-Methyl-5,6,7,8-tetrahydropterin berichten Hevel und  
 Marletta (Biochemistry 31 (1992), 7160). Von Giovanelli  
 et al. (loc. cit.) wurde diese nur bei höheren Konzentra-  
 tionen beobachtet. Verschiedene andere Pterin-Derivate  
 5 zeigten in diesen Untersuchungen keine signifikanten  
 Effekte.

Überraschend wurde nun gefunden, daß Pteridin-Derivate  
 der allgemeinen Formel I insbesondere hemmend die endoge-  
 10 ne NO-Produktion modulieren und somit als Arzneimittel  
 bei Krankheiten geeignet sind, die durch einen überhöhten  
 NO-Spiegel charakterisiert sind.

Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist die Verwendung  
 15 von Pteridin-Derivaten der allgemeinen Formel I,



in der  
 X für O oder NH steht;  
 25 R<sup>1</sup> für Wasserstoff, Methyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)-Alkanoyl, Nicotinoyl  
 oder (1-Methyl-3-pyridinio)carbonyl steht;  
 R<sup>2</sup> für Wasserstoff oder Methyl steht;  
 R<sup>3</sup> für Wasserstoff, Methyl, Ethyl, Benzyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)-Alka-  
 noyl, unsubstituiertes Benzoyl, substituiertes Ben-  
 30 zoyl, Pyridoyl, Thienylcarbonyl, einen der Reste



- 1 den Rest  $R^9R^{9a}N-CO-$ , den Rest  $R^9R^{9a}N-CS-$ , Phenoxy-  
carbonyl oder Benzyloxycarbonyl steht;
- 4  $R^4$  für Wasserstoff,  $(C_2-C_5)$ -Alkyl, unsubstituiertes  
Phenyl, substituiertes Phenyl oder den Rest  $R^{4a}-CH_2-$
- 5 steht;
- $R^{4a}$  für Wasserstoff,  $(C_1-C_4)$ -Alkylmercapto, den Rest  
 $-S(O)_mR^{10}$ , wobei m für die Zahlen 1 oder 2 steht, den  
Rest  $-NR^{11}R^{12}$  oder den Rest  $-OR^{13}$  steht oder
- 10  $R^3$  und  $R^{4a}$  zusammen für die Gruppierung  $-CO-O-$  stehen,  
wobei deren Carbonyl-C-Atom an die 5-Position des  
Pteridinmoleküls gebunden ist;
- $R^5$  für Wasserstoff, Methyl oder Phenyl steht;
- $R^6$  für Wasserstoff oder Methyl steht;
- $R^7$  für Wasserstoff oder Methyl steht;
- 15  $R^8$  für  $(C_1-C_{10})$ -Alkyl oder Benzyl steht;
- $R^9$  für Wasserstoff,  $(C_1-C_6)$ -Alkyl, Cyclohexyl, Phenyl  
oder Benzoyl steht;
- $R^{9a}$  für Wasserstoff, Methyl oder Ethyl steht;
- $R^{10}$  für Methyl steht;
- 20  $R^{11}$  und  $R^{12}$  unabhängig voneinander für Wasserstoff oder  
Methyl stehen;
- $R^{13}$  für Wasserstoff,  $(C_1-C_{10})$ -Alkyl, 2-Methoxyethyl,  
Phenyl, 3-Phenylpropyl, 3-Cyclohexylpropyl,  $(C_1-C_5)$ -  
Alkanoyl, Hydroxyacetyl, unsubstituiertes oder im
- 25 Alkylteil durch einen Phenylrest substituiertes  
2-Amino- $(C_2-C_6)$ -alkanoyl oder  $((C_1-C_2)$ -Alkoxy)carbo-  
nyl steht;
- $A^\ominus$  für ein pharmakologisch verträgliches Anion steht;  
und ihrer tautomeren Formen sowie ihrer pharmakologisch
- 30 verträglichen Salze zur Vorbeugung und Behandlung von  
Krankheiten, die durch einen erhöhten Stickstoffmonoxid-  
Spiegel bedingt sind.

- 1 Alkylgruppen können geradkettig oder verzweigt sein. Dies  
gilt auch, wenn sie in anderen Gruppen, beispielsweise in  
Alkoxy-, Alkylmercapto-, Alkoxy-carbonyl- oder Alkanoyl-  
gruppen auftreten. Beispiele für Alkylgruppen, die in den  
5 erfindungsgemäß zu verwendenden Verbindungen der allge-  
meinen Formel als solche, also als (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-, (C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>)-,  
(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)- oder (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)-Alkyl, oder in anderen Gruppen  
auftreten können, sind Methyl, Ethyl, n-Propyl, i-Pro-  
pyl-, n-Butyl, i-Butyl, sek-Butyl, tert-Butyl, n-Pentyl,  
10 3-Methylbutyl, 2,2-Dimethylpropyl, n-Hexyl, n-Heptyl,  
n-Octyl, n-Nonyl oder n-Decyl. Beispiele speziell für  
(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)-Alkanoyl sind Formyl, Acetyl, Propionyl, n-Buty-  
ryl, i-Butyryl, n-Valeroyl, 3-Methyl-n-butyryl oder 2,2-  
Dimethylpropionyl. Beispiele für (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)-Alkoxysind  
15 Methoxy und Ethoxy. Beispiele für unsubstituierte oder im  
Alkylteil durch einen Phenylrest substituiertes 2-Amino-  
(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-alkanoyl sind die entsprechenden Reste der Amino-  
säuren Glycin, Alanin, Valin, Leucin, Isoleucin, Norva-  
lin, Norleucin, Phenylglycin oder Phenylalanin.  
20
- Substituierte Phenylgruppen und Benzoylgruppen können  
ein- oder mehrfach substituiert sein, bevorzugt sind sie  
ein- bis dreifach substituiert. Die Substituenten können  
sich in beliebigen Positionen befinden, ein einzelner  
25 Substituent z.B. in der ortho-, meta- oder para-Position.  
Bei Mehrfachsubstitution können die Substituenten gleich  
oder verschieden sein. Als Substituenten können bei-  
spielsweise vorliegen (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxy,  
Amino, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkylamino, Di-((C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyl)amino,  
30 (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)-Alkanoylamino, Nitro oder Halogen, wobei nur bis  
zu zwei Nitrogruppen zugegen sein können. Halogen ist  
beispielsweise Fluor, Chlor, Brom oder Iod.

Pyridoyl kann 2-, 3- oder 4-Pyridoyl sein, wobei 3-Pyri-  
35 doyl (= Nicotinoyl) bevorzugt ist. Thienylcarbonyl kann



-7-

1 2- oder 3-Thienylcarbonyl sein.

Beispiele für Säuren der Formel HA, deren Anion in den  
erfindungsgemäß zu verwendenden Verbindungen der allge-  
5 meinen Formel I vorliegen kann, sind Chlorwasserstoff,  
Bromwasserstoff, Iodwasserstoff, Schwefelsäure, Phosphor-  
säure, Salpetersäure, Methansulfonsäure, Toluolsulfon-  
säure, Essigsäure, Propionsäure, Benzoesäure, Milchsäure,  
Weinsäure, Citronensäure, Maleinsäure, Fumarsäure. A<sup>Θ</sup>  
10 kann aber auch für ein Anion einer anderen unter pharma-  
kologischen und pharmazeutischen Aspekten geeigneten an-  
organischen oder organischen Säuren stehen und kann, wenn  
die Verbindung der allgemeinen Formel I in Form eines  
Säureadditionssalzes vorliegt, mit dem durch diese Salz-  
15 bildung eingebrachten Anion übereinstimmen oder sich  
davon unterscheiden.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel I können in ver-  
schiedenen tautomeren Formen und in verschiedenen stereo-  
20 isomeren Formen vorliegen. Die vorliegende Erfindung  
umfaßt nicht nur die Verwendung aller tautomeren Formen,  
sondern auch die aller stereoisomeren Formen, also z.B.  
die von reinen Enantiomeren, von Enantiomerengemischen  
und Racematen, von reinen Diastereomeren und Diastereo-  
25 merengemischen oder von cis/trans-Isomeren.

X steht bevorzugt für Sauerstoff.

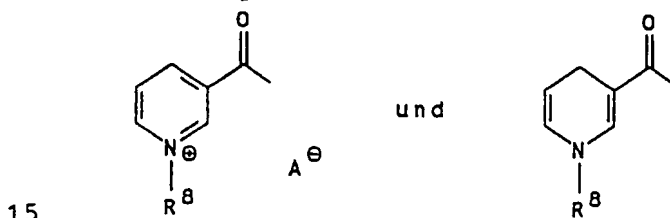
Bevorzugt stehen R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> gleichzeitig für Wasserstoff  
30 oder gleichzeitig für Methyl, oder es steht R<sup>2</sup> für Was-  
serstoff und gleichzeitig R<sup>1</sup> für (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)-Alkanoyl, insbe-  
sondere Acetyl, i-Butyryl oder Pivaloyl, oder für Nico-  
tinoyl oder (1-Methyl-3-pyridinio)carbonyl. Besonders  
bevorzugt stehen R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> gleichzeitig für Wasserstoff

35

1 oder  $R^2$  für Wasserstoff und gleichzeitig  $R^1$  für i-Butyryl.

$R^3$  steht bevorzugt für Wasserstoff oder einen Acylrest  
 5 oder einen (Thio-)Carbamoylrest. Unter Acylresten sind dabei bevorzugt ( $C_1$ - $C_5$ )-Alkanoyl, insbesondere Formyl, Acetyl und Pivaloyl, unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach substituiertes Benzoyl, Thienylcarbonyl, sowie Nicotinoyl und die Reste

10



zu verstehen, wobei  $R^8$  bevorzugt für Methyl, n-Octyl oder Benzyl steht und bevorzugte Substituenten in substituierten Benzoylgruppen Halogen und Methoxy sind. In den Carbamoylresten  $R^9R^{9a}N-CO-$  steht  $R^9$  bevorzugt für Wasserstoff, ( $C_1$ - $C_4$ )-Alkyl, insbesondere tert-Butyl, sowie Cyclohexyl und Phenyl und gleichzeitig  $R^{9a}$  für Wasserstoff, oder es stehen  $R^9$  und  $R^{9a}$  gleichzeitig für Methyl. In den Thiocarbamoylresten  $R^9R^{9a}N-CS-$  steht  $R^9$  bevorzugt  
 25 für Wasserstoff, ( $C_1$ - $C_4$ )-Alkyl, insbesondere Methyl und Ethyl, sowie für Phenyl und Benzoyl und gleichzeitig  $R^{9a}$  für Wasserstoff. Besonders bevorzugt steht  $R^3$  für Wasserstoff, den N-Phenylthiocarbamoylrest, den unsubstituierten Benzoylrest, den Nicotinoylrest oder einen von  
 30 letzterem durch Alkylierung oder Benzylierung am Nicotinoylstickstoff abgeleiteten 3-Pyridinocarbonylrest oder einen in der 1-Position des Pyridinrings alkylierten oder benzylierten 1,4-Dihydro-3-pyridylcarbonylrest.

35

-9-

1  $R^4$  steht bevorzugt für Wasserstoff, Phenyl, durch eine Acetylaminogruppe, insbesondere durch eine para-ständige Acetylaminogruppe substituiertes Phenyl oder den Rest  $R^{4a}-CH_2-$ .

5  $R^{4a}$  steht bevorzugt für Wasserstoff oder den Rest  $-OR^{13}$ . Steht  $R^4$  für Wasserstoff oder steht  $R^{4a}$  für Wasserstoff, so ist es besonders bevorzugt, wenn  $R^3$  gleichzeitig für einen Acylrest oder einen (Thio-)Carbamoylrest steht.

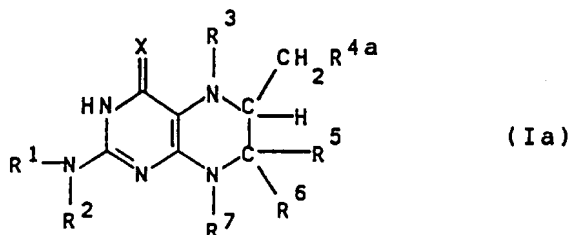
10  $R^5$  steht bevorzugt für Wasserstoff.

$R^7$  steht bevorzugt für Wasserstoff.

15  $R^{9a}$  steht bevorzugt für Wasserstoff.

$R^{13}$  steht bevorzugt für Wasserstoff,  $(C_1-C_{10})$ -Alkyl oder einen Acylrest, insbesondere  $(C_1-C_5)$ -Alkanoyl oder unsubstituiertes oder im Alkylteil durch einen Phenylrest substituiertes 2-Amino- $(C_2-C_6)$ -alkanoyl. Besonders bevorzugt steht  $R^{13}$  für  $(C_1-C_{10})$ -Alkyl oder  $(C_1-C_5)$ -Alkanoyl, speziell Acetyl. Steht  $R^{13}$  für  $(C_1-C_{10})$ -Alkyl, so sind n-Alkylreste sowie i-Propyl, i-Butyl und tert-Butyl bevorzugt.

25 Bevorzugt ist die Verwendung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der einer oder mehrere Substituenten bevorzugte Bedeutungen haben. Bevorzugt ist weiterhin die Verwendung von Pteridin-Derivaten der allgemeinen Formel  
30 Ia,



35

-10-

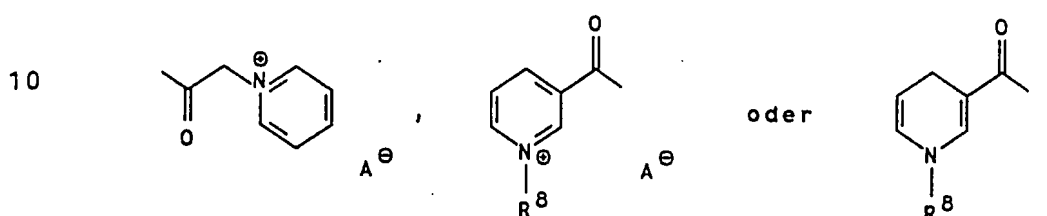
1 in der

X für O oder NH steht;

R<sup>1</sup> für Wasserstoff, Methyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)-Alkanoyl, Nicotinoyl  
oder (1-Methyl-3-pyridinio)carbonyl steht;

5 R<sup>2</sup> für Wasserstoff oder Methyl steht;

R<sup>3</sup> für Wasserstoff, Methyl, Ethyl, Benzyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)-Alka-  
noyl, Benzoyl, Nicotinoyl, einen der Reste



15 den Rest R<sup>9</sup>NH-CO-, den Rest R<sup>9</sup>NH-CS- oder Benzyloxy-  
carbonyl steht;

R<sup>4a</sup> für Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkylmercapto, den Rest  
-S(O)<sub>m</sub>R<sup>10</sup>, wobei m für die Zahlen 1 oder 2 steht, den  
Rest -NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup> oder den Rest -OR<sup>13</sup> steht oder

20 R<sup>3</sup> und R<sup>4a</sup> zusammen für die Gruppierung -CO-O- stehen,  
wobei deren Carbonyl-C-Atom an die 5-Position des  
Pteridinmoleküls gebunden ist;

R<sup>5</sup> und R<sup>6</sup> unabhängig voneinander für Wasserstoff oder  
Methyl stehen;

25 R<sup>7</sup> für Wasserstoff oder Methyl steht;

R<sup>8</sup> für (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)-Alkyl oder Benzyl steht;

R<sup>9</sup> für Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, Cyclohexyl, Phenyl  
oder Benzoyl steht;

R<sup>10</sup> für Methyl steht;

30 R<sup>11</sup> und R<sup>12</sup> unabhängig voneinander für Wasserstoff oder  
Methyl stehen;

R<sup>13</sup> für Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)-Alkyl, 2-Methoxyethyl,

35

1        Phenyl, 3-Phenylpropyl, 3-Cyclohexylpropyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)-  
Alkanoyl, Hydroxyacetyl, unsubstituiertes oder im  
Alkylteil durch einen Phenylrest substituiertes  
2-Amino-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-alkanoyl oder ((C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)-Alkoxy)carbo-  
5        nyl steht;  
A<sup>⊖</sup> für ein pharmakologisch verträgliches Anion steht;  
und ihrer tautomeren Formen sowie ihrer pharmakologisch  
verträglichen Salze zur Vorbeugung und Behandlung von  
Krankheiten, die durch einen erhöhten Stickstoffmonoxid-  
10        Spiegel bedingt sind.

Besonders bevorzugt erfindungsgemäß zu verwendende Ver-  
bindungen der allgemeinen Formel I sind diejenigen, in  
denen R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> und R<sup>7</sup> gleichzeitig für Wasser-  
15        stoff stehen und R<sup>4</sup> für den Rest R<sup>4a</sup>-CH<sub>2</sub>- steht und darin  
R<sup>4a</sup> für eine Aminogruppe, eine Methylaminogruppe, eine  
Dimethylaminogruppe, eine (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)-Alkyloxygruppe oder  
eine Acetoxygruppe steht. Besonders bevorzugt zu verwen-  
den sind weiterhin diejenigen, in denen R<sup>2</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>  
20        und R<sup>7</sup> gleichzeitig für Wasserstoff stehen, R<sup>1</sup> für Was-  
serstoff oder Isobutyryl steht und R<sup>3</sup> für einen Acylrest  
oder einen (Thio-)Carbamoylrest steht. Eine weitere  
Gruppe besonders bevorzugt zu verwendender Verbindungen  
der allgemeinen Formel I sind solche, in denen R<sup>2</sup>, R<sup>6</sup> und  
25        R<sup>7</sup> gleichzeitig für Wasserstoff stehen, R<sup>1</sup> für Wasser-  
stoff oder Isobutyryl steht, R<sup>3</sup> für einen Acylrest steht,  
R<sup>4</sup> für Phenyl oder durch eine Acetylaminogruppe, insbe-  
sondere eine para-ständige Acetylaminogruppe, substi-  
tuiertes Phenyl steht und R<sup>5</sup> für Wasserstoff oder Phenyl  
30        steht.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel I sind bekannt  
und können nach oder analog zu bekannten Verfahren herge-  
stellt werden. Bekannte Synthesemethoden für Pteridin-  
35        Derivate der allgemeinen Formel I sind z.B. die Methode

- 1 von Gabriel-Isay oder die Taylor-Methode (siehe z.B.  
D.J.Brown, Fused Pyrimidines III, Pteridines (E.C.Taylor  
und A.Weissberger (Ed.), Wiley & Sons, New York)). Im  
einzelnen ist die Herstellung von Verbindungen der allge-  
5 meinen Formel I z.B. beschrieben in der EP-A-108 890, in  
der Dissertationsschrift von Hermann Michael Traub  
(Dissertation der Universität Konstanz, Deutschland  
(1987)), oder in J. Med. Chem. 30 (1987), 40.
- 10 Die erfindungsgemäß zu verwendenden Verbindungen der  
allgemeinen Formel I können mit anorganischen oder orga-  
nischen Säuren Salze bilden. Geeignete Säuren für die  
Bildung pharmakologisch annehmbarer Säureadditionssalze  
sind beispielsweise: Chlorwasserstoff, Bromwasserstoff,  
15 Naphthalindisulfonsäuren, insbesondere Naphthalindisul-  
fonsäure(1,5), Phosphor-, Salpeter-, Schwefel-, Oxal-,  
Milch-, Wein-, Essig-, Salicyl-, Benzoe-, Ameisen-, Pro-  
pion-, Pivalin-, Diethylelessig-, Malon-, Bernstein-,  
Pimelin-, Fumar-, Malein-, Apfel-, Sulfamin-, Phenylpro-  
20 pion-, Glucon-, Ascorbin-, Isonicotin-, Methansulfon-,  
p-Toluolsulfon-, Zitronen- oder Adipinsäure. Die Verbin-  
dungen der allgemeinen Formel I können ein oder mehrere,  
z.B. zwei oder drei, insbesondere zwei, Säureäquivalente  
addieren. Die Säureadditionssalze können wie üblich durch  
25 Vereinigung der Komponenten, zweckmäßigerweise in einem  
geeigneten Lösungs- oder Verdünnungsmittel, hergestellt  
werden. Durch Anionenaustausch können Säureadditionssalze  
ineinander überführt werden.  $A^{\ominus}$  kann ebenso für ein  
Anion einer der genannten Säuren stehen. Verbindungen der  
30 allgemeinen Formel I, die saure Gruppen enthalten, können  
mit anorganischen oder organischen Basen Salze bilden.  
Beispielsweise für solche Salze sind z.B. Alkalimetall-  
salze, insbesondere Natrium- und Kaliumsalze, oder Ammo-  
niumsalze, insbesondere solche mit organischen Resten am  
35 Ammoniumstickstoff.

-13-

1 Die Hemmung der NO-Freisetzung durch die Verbindungen der  
allgemeinen Formel I kann durch einen Aktivitätsassay  
bestimmt werden, der auf Arbeiten von Bredt und Snyder  
5 sowie Schmidt et al. basiert (s. D.S.Bredt und S.S.  
Snyder, Isolation of nitric oxide synthase, a calmodu-  
lin-requiring enzyme, Proc.Natl.Acad.Sci. USA 87 (1990),  
682; H.H.H.W.Schmidt et al., Purification of a soluble  
isoform of guanylyl cyclase-activating factor synthase,  
10 Proc. Natl.Acad.Sci. USA 88 (1991), 365). Hierbei wird  
für gereinigte NO-Synthase (NOS) das bei der NO-Bildung  
anfallende Coprodukt L-Citrullin quantitativ erfaßt. Dies  
geschieht durch den Einsatz von  $^3\text{H}$ -radiomarkiertem  
L-Arginin als Substrat der Enzymreaktion, das zu  $^3\text{H}$ -L-  
15 Citrullin und NO umgesetzt wird. Nach Beendigung der  
Enzyminkubation wird entstandenes L-Citrullin von unver-  
brauchtem L-Arginin mittels Ionenaustauschchromatographie  
aus dem Reaktionsgemisch entfernt; die durch Flüssig-  
keitsszintillationsmessung ermittelte  $^3\text{H}$ -Aktivität ent-  
20 spricht dann der Menge an L-Citrullin. Einzelheiten der  
Durchführung sind weiter unten angegeben.

Krankheiten, die durch einen erhöhten NO-Spiegel ent-  
stehen und die somit erfindungsgemäß mit den Verbindungen  
25 der allgemeinen Formel I behandelt werden können bzw.  
denen mit diesen vorgebeugt werden kann, sind insbeson-  
dere pathologische Blutdruckabfälle, wie sie beim septi-  
schen oder hämorrhagischen Schock, bei der Tumor- bzw.  
Krebstherapie mit Cytokinen oder bei der Leberzirrhose  
30 auftreten. Des weiteren entzündliche Erkrankungen, wie  
rheumatoide Arthritis und insbesondere Colitis ulcerosa,  
sowie Insulin-abhängiger Diabetes mellitus und Transplan-  
tat-Abstoßungsreaktionen.

35 Aber auch die folgenden Erkrankungen stehen im Zusammen-

-14-

- 1 hang mit einer gesteigerten Produktion von Stickstoff-  
monoxid und können erfindungsgemäß behandelt bzw. vorge-  
beugt werden. Im Bereich Herz-Kreislauf sind dies Arte-  
riosklerose, postischämische Gewebeschäden und Infarkt-  
5 schäden, Reperfusionsschäden, Myokarditis auf der Grund-  
lage einer Coxsackie-Virus-Infektion und Kardiomyopathie;  
im Bereich Nervensystem/Zentrales Nervensystem Neuritiden  
unterschiedlicher Ätiogenese (Neuritisformen), Enzepha-  
lomyelitiden, virale neurodegenerative Erkrankungen,  
10 Morbus Alzheimer, Hyperalgesie, Epilepsie und Migräne; im  
Bereich Niere akutes Nierenversagen sowie Nephritiden  
unterschiedlicher Ätiogenese, speziell Glomerulonephri-  
tis.
- 15 Außerdem sind auch Behandlungen im Bereich des Magens und  
des Uterus/der Plazenta sowie eine Beeinflussung der  
Motilität der Spermien Anwendungsgebiete für die Verbin-  
dungen der allgemeinen Formel I.
- 20 Die Verbindungen der allgemeinen Formel I und ihre phar-  
makologisch annehmbaren Salze können als Hilfsstoffe in  
biochemischen und pharmakologischen Untersuchungen in der  
Forschung und in Diagnoseverfahren eingesetzt werden, und  
sie können am Tier, bevorzugt am Säugetier, und insbeson-  
25 dere am Menschen als Heilmittel für sich allein, in Mi-  
schungen untereinander oder in Form von pharmazeutischen  
Zubereitungen verabreicht werden, die eine enterale oder  
parenterale Anwendung gestatten und die als aktiven Be-  
standteil eine wirksame Dosis mindestens einer Verbindung  
30 der allgemeinen Formel I oder eines Salzes davon, neben  
üblichen pharmazeutisch einwandfreien Träger- und  
Zusatzstoffen, enthalten.

Die Heilmittel können oral, z.B. in Form von Pillen, Tab-  
35 letten, Lacktabletten, Dragees, Hart- und Weichgelatine-



-15-

1 kapseln, Lösungen, Sirupen, Emulsionen oder Suspensionen  
oder Aerosolmischungen verabreicht werden. Die Verabrei-  
chung kann aber auch rektal, z.B. in Form von Supposito-  
rien, oder parenteral, z.B. in Form von Injektionslösun-  
5 gen oder Infusionslösungen, oder perkutan, z.B. in Form  
von Salben oder Tinkturen, erfolgen.

Die pharmazeutischen Präparate können neben den Wirk- und  
Trägerstoffen noch Zusatzstoffe, wie z.B. Füllstoffe,  
10 Streck-, Spreng-, Binde-, Gleit-, Netz-, Stabilisie-  
rungs-, Emulgier-, Konservierungs-, Süß-, Färbe-, Ge-  
schmacks- oder Aromatisierungs-Mittel, Puffersubstanzen,  
ferner Lösungsmittel oder Lösungsvermittler oder Mittel  
zur Erzielung eines Depoteffekts, sowie Salze zur Ver-  
15 änderung des osmotischen Drucks, Überzugsmittel oder  
Antioxidantien enthalten. Sie können auch zwei oder meh-  
rere Verbindungen der allgemeinen Formel I oder ihrer  
pharmakologisch annehmbaren Salze und noch andere thera-  
peutisch wirksame Stoffe enthalten.

20 Derartige andere therapeutisch wirksame Substanzen sind  
beispielsweise:  $\beta$ -Rezeptorenblocker, wie z.B. Propran-  
olol, Pindolol, Metoprolol; Vasodilatoren, wie z.B.  
Carbocromen; Beruhigungsmittel, wie z.B. Barbitursäure-  
25 derivate, 1,4-Benzodiazepine und Meprobamat; Diuretica,  
wie z.B. Chlorothiazid; das Herz tonisierende Mittel, wie  
z.B. Digitalispräparate; blutdrucksenkende Mittel, wie  
z.B. Hydralazin, Dihydralazin, Ramipril, Prazosin, Cloni-  
din, Rauwolfia-Alkaloide; Mittel, die den Fettsäurespie-  
30 gel im Blut senken, wie z.B. Bezafibrat, Fenofibrat;  
Mittel für die Thromboseprophylaxe, wie z.B. Phenprocou-  
mon; entzündungshemmende Substanzen, wie etwa Cortico-  
steroiden, Salicylate oder Propionsäurederivate, wie bei-  
spielsweise Ibuprofen; Antibiotika, wie z.B. Penicilline  
35 oder Cephalosporine; NO-Donoren, wie z.B. organische

1 Nitrate oder Sydnonimine oder Furoxane.

Die Dosierung kann innerhalb weiter Grenzen variieren und ist in jedem einzelnen Fall den individuellen Gegebenheiten anzupassen. Im allgemeinen ist bei oraler Verabreichung pro menschlichem Individuum eine Tagesdosis von etwa 0,5 bis 100 mg, vorzugsweise 1 bis 20 mg, angemessen. Auch bei anderen Applikationsformen liegt die Tagesdosis, in ähnlichen Mengenbereichen, d.h. im allgemeinen ebenfalls bei 0,5 bis 100 mg/Mensch. Die Tagesdosis kann in mehrere, z.B. 2 bis 4, Teilverabreichungen aufgeteilt werden.

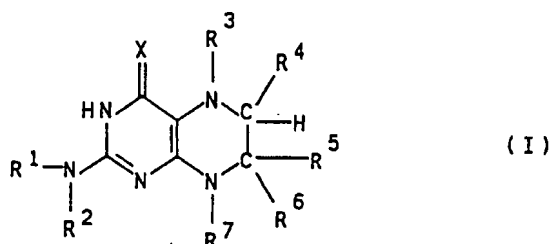
Zur Herstellung der pharmazeutischen Präparate können pharmazeutisch inerte anorganische oder organische Trägerstoffe verwendet werden. Für die Herstellung von Pillen, Tabletten, Dragees und Hartgelatine kapseln kann man z.B. Lactose, Maisstärke oder Derivate davon, Talk, Stearinsäure oder deren Salze etc. verwenden. Trägerstoffe für Weichgelatine kapseln und Suppositorien sind z.B. Fette, Wachse, halbfeste und flüssige Polyole, natürliche oder gehärtete Öle etc. Als Trägerstoffe für die Herstellung von Lösungen und Sirupen eignen sich z.B. Wasser, Saccharose, Invertzucker, Glukose, Polyole etc. Als Trägerstoffe für die Herstellung von Injektionslösungen eignen sich z.B. Wasser, Alkohole, Glyzerin, Polyole oder pflanzliche Öle.

Für verschiedene Pteridin-Derivate der allgemeinen Formel I sind bisher keine pharmakologischen Wirkungen oder medizinischen Verwendungen bekannt gewesen. Für solche Verbindungen gibt die vorliegende Erfindung die erste medizinische Indikation an. Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind auch Pteridin-Derivaten der allgemeinen Formel I,

-17-

1

5



in der

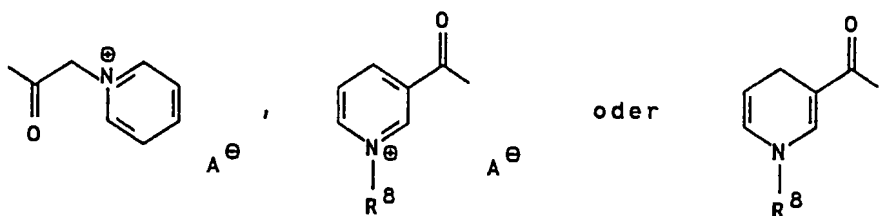
X für O oder NH steht;

10  $R^1$  für Wasserstoff, Methyl,  $(C_1-C_5)$ -Alkanoyl, Nicotinoyl oder (1-Methyl-3-pyridinio)carbonyl steht;

 $R^2$  für Wasserstoff oder Methyl steht;

15  $R^3$  für Wasserstoff, Methyl, Ethyl, Benzyl,  $(C_1-C_5)$ -Alkanoyl, unsubstituiertes Benzoyl, substituiertes Benzoyl, Pyridoyl, Thienylcarbonyl, einen der Reste

20



den Rest  $R^9R^{9a}N-CO-$ , den Rest  $R^9R^{9a}N-CS-$ , Phenoxy-carbonyl oder Benzyloxycarbonyl steht;

25  $R^4$  für Wasserstoff,  $(C_2-C_5)$ -Alkyl, unsubstituiertes Phenyl, substituiertes Phenyl oder den Rest  $R^{4a}-CH_2-$  steht;

30  $R^{4a}$  für Wasserstoff,  $(C_1-C_4)$ -Alkylmercapto, den Rest  $-S(O)_mR^{10}$ , wobei m für die Zahlen 1 oder 2 steht, den Rest  $-NR^{11}R^{12}$  oder den Rest  $-OR^{13}$  steht oder

35

- 1  $R^3$  und  $R^{4a}$  zusammen für die Gruppierung  $-CO-O-$  stehen, wobei deren Carbonyl-C-Atom an die 5-Position des Pteridinmoleküls gebunden ist;
- $R^5$  für Wasserstoff, Methyl oder Phenyl steht;
- 5  $R^6$  für Wasserstoff oder Methyl steht;
- $R^7$  für Wasserstoff oder Methyl steht;
- $R^8$  für  $(C_1-C_{10})$ -Alkyl oder Benzyl steht;
- $R^9$  für Wasserstoff,  $(C_1-C_6)$ -Alkyl, Cyclohexyl, Phenyl oder Benzoyl steht;
- 10  $R^{9a}$  für Wasserstoff, Methyl oder Ethyl steht;
- $R^{10}$  für Methyl steht;
- $R^{11}$  und  $R^{12}$  unabhängig voneinander für Wasserstoff oder Methyl stehen;
- $R^{13}$  für Wasserstoff,  $(C_1-C_{10})$ -Alkyl, 2-Methoxyethyl, Phenyl, 3-Phenylpropyl, 3-Cyclohexylpropyl,  $(C_1-C_5)$ -Alkanoyl, Hydroxyacetyl, unsubstituiertes oder im Alkylteil durch einen Phenylrest substituiertes 2-Amino- $(C_2-C_6)$ -alkanoyl oder  $((C_1-C_2)$ -Alkoxy)carbonyl steht;
- 15
- 20  $A^\ominus$  für ein pharmakologisch verträgliches Anion steht; und ihrer tautomeren Formen sowie ihrer pharmakologisch verträglichen Salze, wobei aber, wenn X für Sauerstoff und gleichzeitig  $R^4$  für den Rest  $R^{4a}-CH_2-$  steht, mindestens einer der Substituenten  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  und  $R^7$  eine
- 25 andere Bedeutung als Wasserstoff hat, als pharmakologische Wirkstoffe.

Die folgenden Beispiele geben Verbindungen der allgemeinen Formel I an, die erfindungsgemäß eingesetzt werden können. In der Rubrik "Salz" ist angegeben, wieviel Mol Säure und wieviel Mol Kristallwasser gegebenenfalls pro Mol Wirkstoff in den Pteridin-Derivaten der allgemeinen Formel I vorlagen. In den Beispielen werden folgende Abkürzungen verwendet:

30

-19-

1        Me   = Methyl  
         Et   = Ethyl  
         iPr = Isopropyl  
         iBu = Isobutyl  
5        tBu = tert-Butyl  
         Ph   = Phenyl  
         Py   = 3-Pyridyl

10

15

20

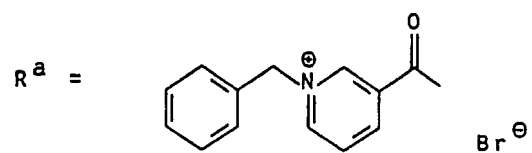
25

30

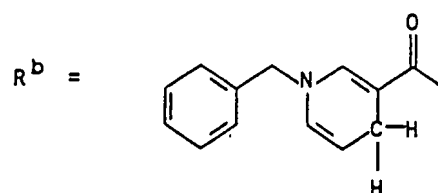
35

-20-

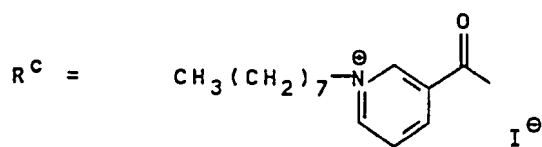
1



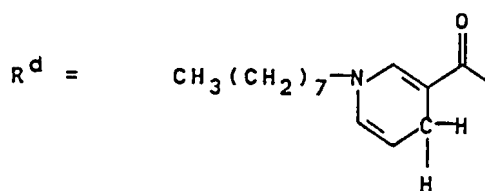
5



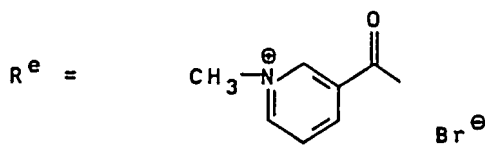
10



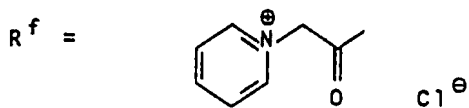
15



20



25



30

35

-21-

1

Beispiel 1

$X = O$     $R^1 = H$     $R^2 = H$     $R^5 = Me$     $R^6 = H$     $R^7 = H$   
 $R^3 = H$     $R^4 = Me$

5

Beispiel 2

$X = O$     $R^1 = H$     $R^2 = H$     $R^5 = H$     $R^6 = H$     $R^7 = Me$   
 $R^3 = H$     $R^4 = Me$

10

Beispiel 3

$X = O$     $R^1 = H$     $R^2 = H$     $R^5 = H$     $R^6 = H$     $R^7 = Me$   
 $R^3 = CHO$     $R^4 = Me$

Beispiel 4

$X = O$     $R^1 = H$     $R^2 = H$     $R^5 = Me$     $R^6 = H$     $R^7 = Me$   
 $R^3 = CHO$     $R^4 = Me$

Beispiel 5

$X = O$     $R^1 = H$     $R^2 = H$     $R^5 = Me$     $R^6 = H$     $R^7 = H$   
 $R^3 = CONH_2$     $R^4 = Me$   
 Salz:  $0,5H_2O$    Schmp.  $257^\circ C$

Beispiel 6

$X = O$     $R^1 = H$     $R^2 = H$     $R^5 = Me$     $R^6 = H$     $R^7 = H$   
 $R^3 = CSNHMe$     $R^4 = Me$   
 Salz:  $1,5H_2O$    Schmp.  $195^\circ C$

Beispiel 7

$X = O$     $R^1 = H$     $R^2 = H$     $R^5 = Me$     $R^6 = H$     $R^7 = H$   
 $R^3 = CSNHPh$     $R^4 = Me$   
 Salz:  $2H_2O$    Schmp.  $239^\circ C$

Beispiel 8

$X = O$     $R^1 = H$     $R^2 = H$     $R^5 = Me$     $R^6 = H$     $R^7 = H$   
 $R^3 = CSNHet$     $R^4 = Me$   
 Salz:  $2H_2O$    Schmp.  $202^\circ C$

1 Beispiel 9

$X = O$     $R^1 = H$     $R^2 = H$     $R^5 = Me$     $R^6 = H$     $R^7 = H$   
 $R^3 = CSNHCOPh$     $R^4 = Me$   
 Salz: 0,5  $H_2O$    Schmp. 229°C

5

Beispiel 10

$X = O$     $R^1 = H$     $R^2 = H$     $R^5 = Me$     $R^6 = H$     $R^7 = H$   
 $R^3 = CONHPh$     $R^4 = Me$   
 Salz: 1 $H_2O$    Schmp. 197°C (Zers.)

10

Beispiel 11

$X = O$     $R^1 = H$     $R^2 = H$     $R^5 = Me$     $R^6 = H$     $R^7 = H$   
 $R^3 = CONHtBu$     $R^4 = Me$   
 Salz: 1 $H_2O$    Schmp. 260°C (Zers.)

15

Beispiel 12

$X = O$     $R^1 = H$     $R^2 = H$     $R^5 = Me$     $R^6 = H$     $R^7 = H$   
 $R^3 = CONH-Cyclohexyl$     $R^4 = Me$   
 Salz: 1 $H_2O$    Schmp. 242°C

20

Beispiel 13

$X = O$     $R^1 = H$     $R^2 = H$     $R^5 = Me$     $R^6 = H$     $R^7 = H$   
 $R^3 = CPh$     $R^4 = Me$   
 Schmp. >320°C

25

Beispiel 14

$X = O$     $R^1 = H$     $R^2 = H$     $R^5 = Me$     $R^6 = H$     $R^7 = H$   
 $R^3 = COpY$     $R^4 = Me$   
 Schmp. 295°C

30

Beispiel 15

$X = O$     $R^1 = H$     $R^2 = H$     $R^5 = Me$     $R^6 = H$     $R^7 = H$   
 $R^3 = R^a$     $R^4 = Me$   
 Salz: 0,5 $H_2O$    Schmp. 275°C

35



-23-

1 Beispiel 16

$X = O$      $R^1 = H$      $R^2 = H$      $R^5 = Me$      $R^6 = H$      $R^7 = H$   
 $R^3 = R^b$      $R^4 = Me$   
 Schmp. 255°C

5

Beispiel 17

$X = O$      $R^1 = H$      $R^2 = H$      $R^5 = H$      $R^6 = H$      $R^7 = H$   
 $R^3 = R^b$      $R^4 = Me$   
 Salz:  $1H_2O$     Schmp. 232°C

10

Beispiel 18

$X = O$      $R^1 = H$      $R^2 = H$      $R^5 = Me$      $R^6 = H$      $R^7 = H$   
 $R^3 = R^c$      $R^4 = Me$   
 Salz:  $0,5H_2O$     Schmp. 180°C

15

Beispiel 19

$X = O$      $R^1 = H$      $R^2 = H$      $R^5 = H$      $R^6 = H$      $R^7 = H$   
 $R^3 = COPy$      $R^4 = Me$   
 Salz:  $1H_2O$     Schmp. 265-270°C

20

Beispiel 20

$X = O$      $R^1 = H$      $R^2 = H$      $R^5 = H$      $R^6 = H$      $R^7 = H$   
 $R^3 = R^c$      $R^4 = Me$   
 Schmp. 206-208°C

25

Beispiel 21

$X = O$      $R^1 = H$      $R^2 = H$      $R^5 = Me$      $R^6 = H$      $R^7 = H$   
 $R^3 = R^d$      $R^4 = Me$   
 Schmp. >200°C (Zers.)

30

Beispiel 22

$X = O$      $R^1 = COiPr$      $R^2 = H$      $R^5 = Me$      $R^6 = H$   
 $R^7 = H$      $R^3 = COPy$      $R^4 = Me$   
 Schmp. >300°C

35

1 Beispiel 23

$X = O$        $R^1 = \text{COPy}$        $R^2 = H$        $R^5 = \text{Me}$        $R^6 = H$   
 $R^7 = H$        $R^3 = \text{COPy}$        $R^4 = \text{Me}$

Schmp. 325°C

5

Beispiel 24

$X = O$        $R^1 = \text{Me}$        $R^2 = \text{Me}$        $R^5 = \text{Me}$        $R^6 = H$        $R^7 = H$   
 $R^3 = H$        $R^4 = \text{Me}$

Salz: 2HCl

Schmp. &gt;300°C

10

Beispiel 25

$X = O$        $R^1 = \text{Me}$        $R^2 = \text{Me}$        $R^5 = \text{Me}$        $R^6 = H$        $R^7 = H$   
 $R^3 = \text{COPy}$        $R^4 = \text{Me}$

Schmp. 315°C (Zers.)

15

Beispiel 26

$X = O$        $R^1 = \text{Me}$        $R^2 = \text{Me}$        $R^5 = \text{Me}$        $R^6 = H$        $R^7 = H$   
 $R^3 = R^e$        $R^4 = \text{Me}$

Schmp. 238-240°C

20

Beispiel 27

$X = O$        $R^1 = \text{Me}$        $R^2 = \text{Me}$        $R^5 = \text{Me}$        $R^6 = H$        $R^7 = H$   
 $R^3 = R^a$        $R^4 = \text{Me}$

Salz: 0,5H<sub>2</sub>O

Schmp. 271°C

25

Beispiel 28

$X = O$        $R^1 = R^e$        $R^2 = H$        $R^5 = \text{Me}$        $R^6 = H$   
 $R^7 = H$        $R^3 = R^e$        $R^4 = \text{Me}$

Schmp. 250°C (Zers.)

30

Beispiel 29

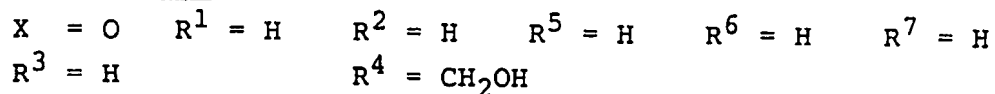
$X = O$        $R^1 = \text{COiPr}$        $R^2 = H$        $R^5 = \text{Me}$        $R^6 = H$   
 $R^7 = H$        $R^3 = R^a$        $R^4 = \text{Me}$

Salz: 0,5H<sub>2</sub>O

Schmp. 251°C

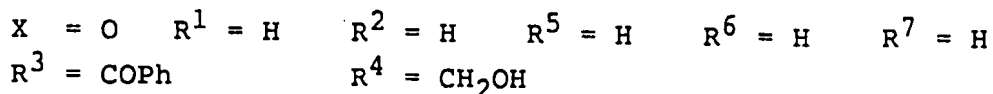
35

-25-

1 Beispiel 30Salz: 2HCl+0,5H<sub>2</sub>O

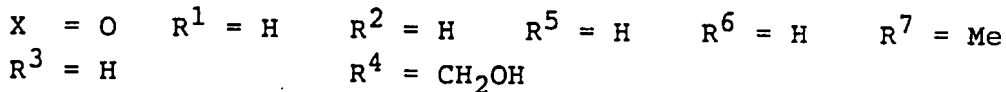
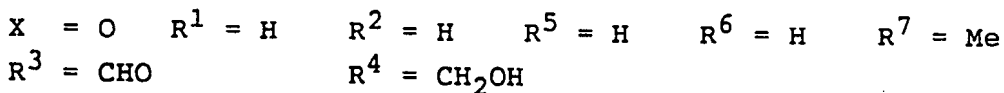
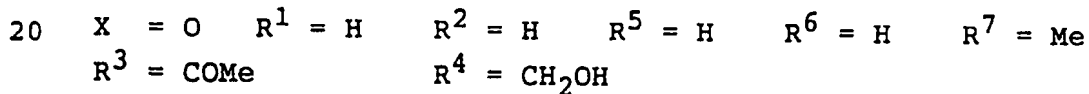
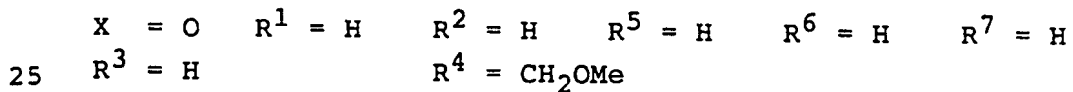
Schmp. 238-240°C (Zers.)

5

Beispiel 31

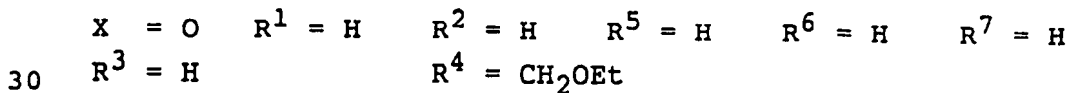
Schmp. 246°C (Zers.)

10

Beispiel 3215 Beispiel 33Beispiel 34Beispiel 35

Salz: 2HCl

Schmp. 170°C (Zers.)

Beispiel 36

Salz: 2HCl

Schmp. 165°C (Zers.)

35

1 Beispiel 37

$X = O$      $R^1 = H$      $R^2 = H$      $R^5 = H$      $R^6 = H$      $R^7 = H$   
 $R^3 = H$      $R^4 = CH_2OiPr$   
 Salz: 2HCl    Schmp. 219-221°C (Zers.)

5

Beispiel 38

$X = O$      $R^1 = H$      $R^2 = H$      $R^5 = H$      $R^6 = H$      $R^7 = H$   
 $R^3 = H$      $R^4 = CH_2OiBu$   
 Salz: 2HCl+0,5H<sub>2</sub>O    Schmp. 232-234°C (Zers.)

10

Beispiel 39

$X = O$      $R^1 = H$      $R^2 = H$      $R^5 = H$      $R^6 = H$      $R^7 = H$   
 $R^3 = H$      $R^4 = CH_2O-n-Butyl$

15 Beispiel 40

$X = O$      $R^1 = H$      $R^2 = H$      $R^5 = H$      $R^6 = H$      $R^7 = H$   
 $R^3 = H$      $R^4 = CH_2OtBu$

Beispiel 41

20  $X = O$      $R^1 = H$      $R^2 = H$      $R^5 = H$      $R^6 = H$      $R^7 = H$   
 $R^3 = H$      $R^4 = CH_2O-n-Pentyl$

Beispiel 42

25  $X = O$      $R^1 = H$      $R^2 = H$      $R^5 = H$      $R^6 = H$      $R^7 = H$   
 $R^3 = H$      $R^4 = CH_2O-n-Octyl$

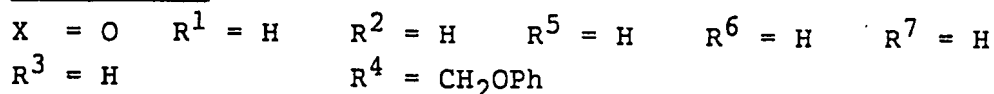
Beispiel 43

30  $X = O$      $R^1 = H$      $R^2 = H$      $R^5 = H$      $R^6 = H$      $R^7 = H$   
 $R^3 = H$      $R^4 = CH_2O-n-Decyl$   
 Salz: 2HCl    Schmp. 180°C

Beispiel 44

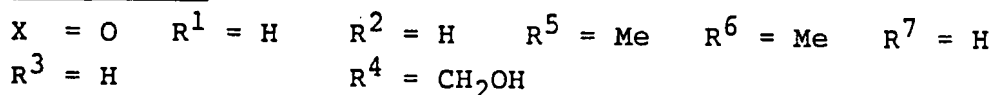
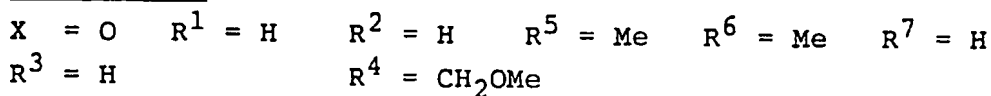
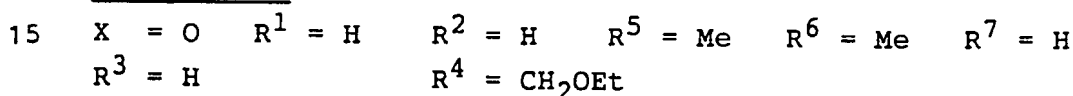
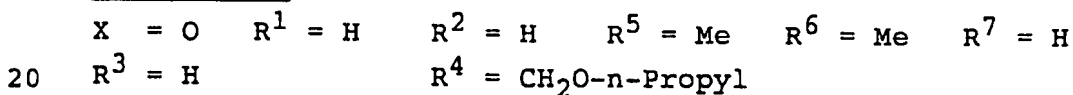
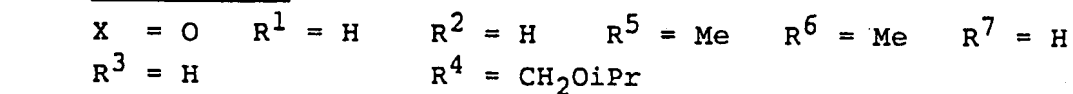
35  $X = O$      $R^1 = H$      $R^2 = H$      $R^5 = H$      $R^6 = H$      $R^7 = H$   
 $R^3 = H$      $R^4 = CH_2OCH_2CH_2OMe$   
 Salz: 2HCl    Schmp. 221-222°C

-27-

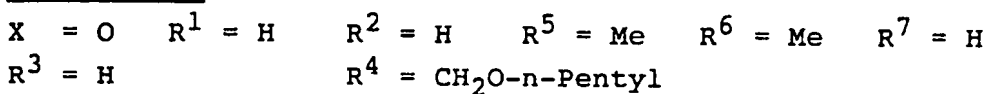
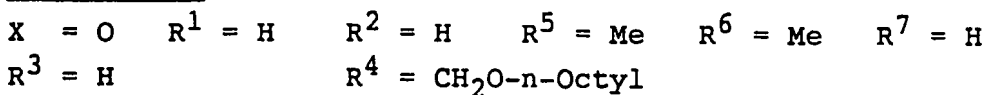
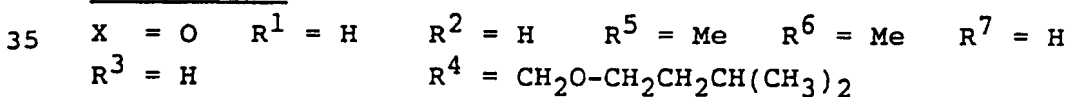
1 Beispiel 45Salz: 2HCl+0,25H<sub>2</sub>O

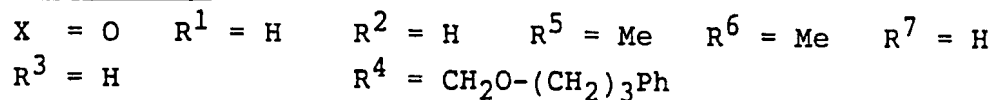
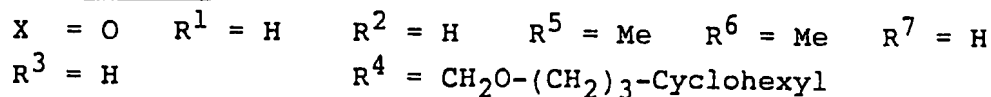
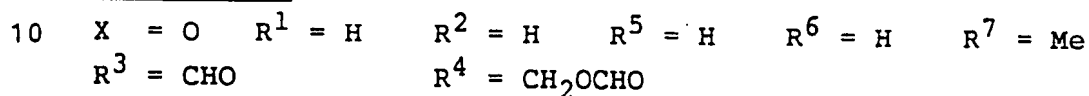
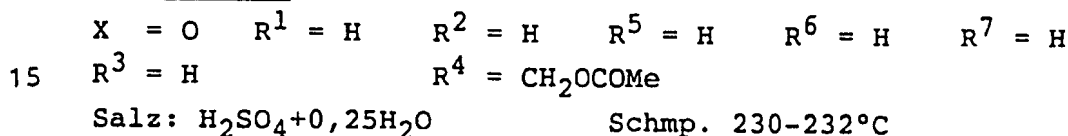
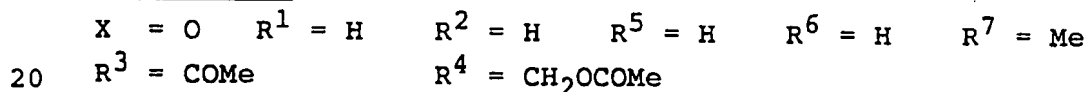
Schmp. 254-256°C (Zers.)

5

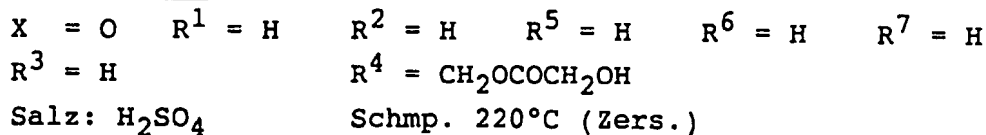
Beispiel 4610 Beispiel 47Beispiel 48Beispiel 49Beispiel 50

25

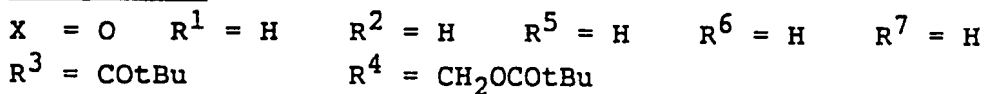
Beispiel 5130 Beispiel 52Beispiel 53

1 Beispiel 545 Beispiel 55Beispiel 56Beispiel 57Beispiel 58Beispiel 59

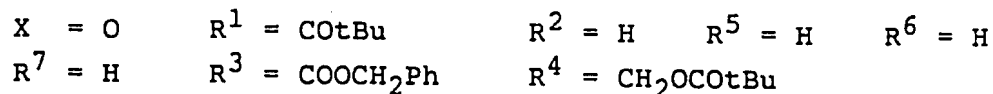
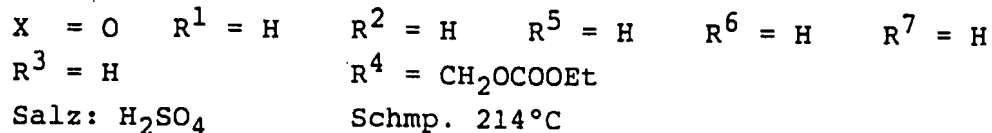
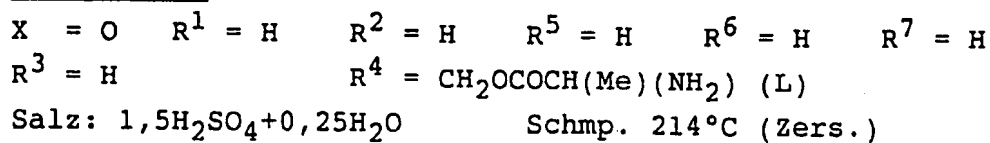
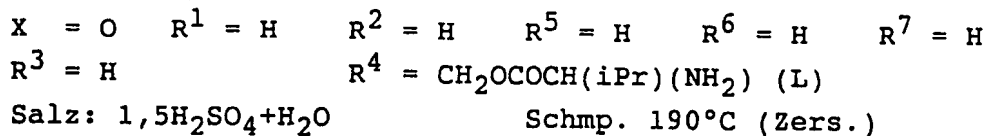
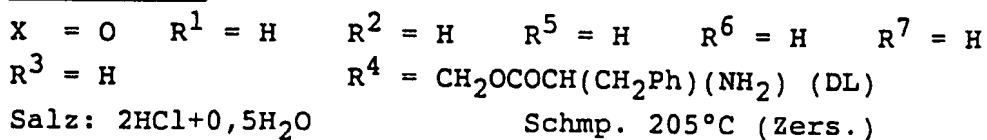
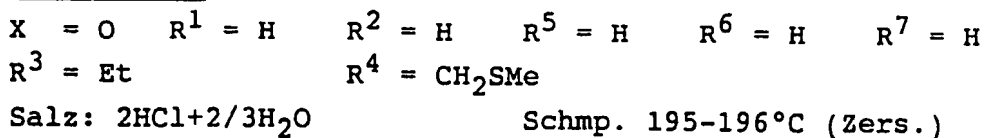
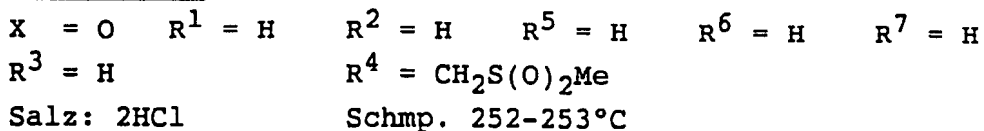
25

Beispiel 60

30

Beispiel 61

35

1 Beispiel 625 Beispiel 6310 Beispiel 6415 Beispiel 6520 Beispiel 6625 Beispiel 6730 Beispiel 68

-30-

1 Beispiel 69

$X = O$     $R^1 = H$     $R^2 = H$     $R^5 = H$     $R^6 = H$     $R^7 = H$   
 $R^3 = H$     $R^4 = CH_2NH_2$   
 Salz:  $3HCl$    Schmp. 264-265°C (Zers.)

5

Beispiel 70

$X = O$     $R^1 = H$     $R^2 = H$     $R^5 = H$     $R^6 = H$     $R^7 = H$   
 $R^3 = H$     $R^4 = CH_2NHMe$   
 Salz:  $3HCl$    Schmp. 273-274°C (Zers.)

10

Beispiel 71

$X = O$     $R^1 = H$     $R^2 = H$     $R^5 = H$     $R^6 = H$     $R^7 = H$   
 $R^3 = H$     $R^4 = CH_2NMe_2$   
 Salz:  $3HCl + 0,5H_2O$    Schmp. 224-225°C

15

Beispiel 72

$X = NH$     $R^1 = H$     $R^2 = H$     $R^5 = H$     $R^6 = H$     $R^7 = H$   
 $R^3 = H$     $R^4 = CH_2OH$

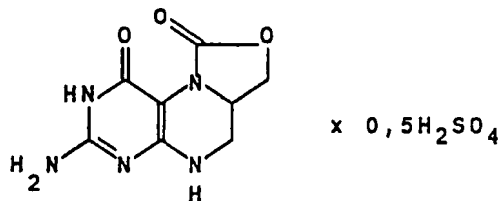
20 Beispiel 73

$X = NH$     $R^1 = H$     $R^2 = H$     $R^5 = H$     $R^6 = H$     $R^7 = H$   
 $R^3 = H$     $R^4 = CH_2OEt$   
 Salz:  $3HCl$    Schmp. 130°C (Zers.)

25 Beispiel 74

Verbindung der Formel

30

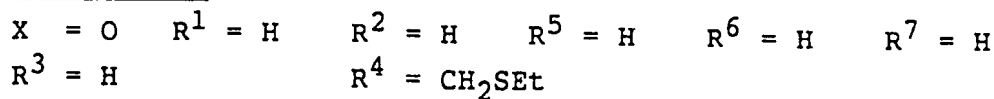
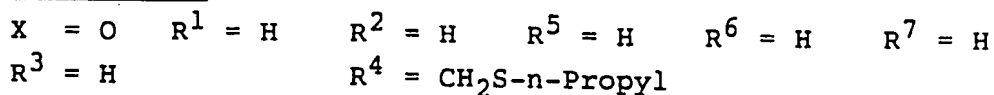
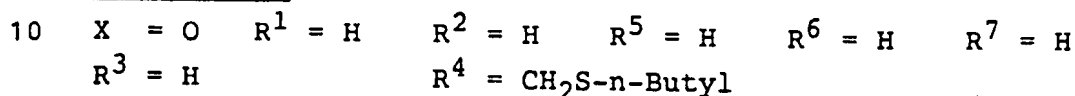
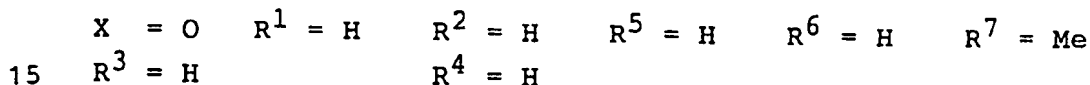
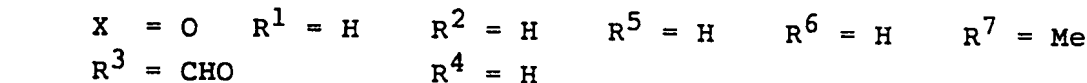


Schmp. &gt;350°C

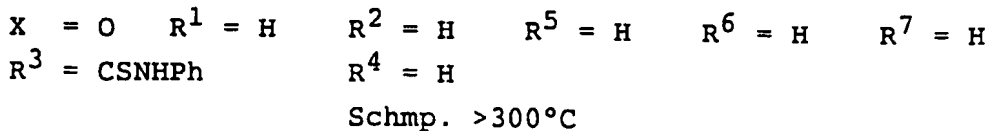
35



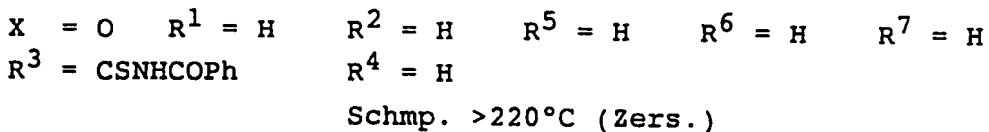
-31-

1 Beispiel 755 Beispiel 76Beispiel 77Beispiel 78Beispiel 79

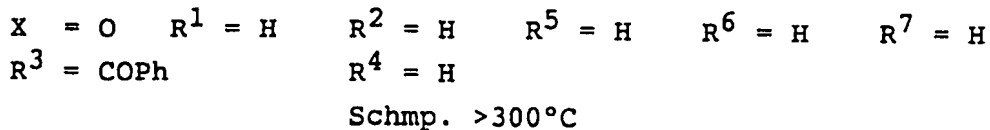
20

Beispiel 80

25

Beispiel 81

30

Beispiel 82

35

-32-

1 Beispiel 83

X = O   R<sup>1</sup> = H   R<sup>2</sup> = H   R<sup>5</sup> = H   R<sup>6</sup> = H   R<sup>7</sup> = H  
R<sup>3</sup> = CO<sup>i</sup>Py   R<sup>4</sup> = CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>  
Schmp. 298°C

5

Beispiel 84

X = NH   R<sup>1</sup> = H   R<sup>2</sup> = H   R<sup>5</sup> = H   R<sup>6</sup> = H   R<sup>7</sup> = H  
R<sup>3</sup> = R<sup>f</sup>   R<sup>4</sup> = H  
Schmp. >300°C

10

Beispiel 85

X = O   R<sup>1</sup> = CO<sup>t</sup>Bu   R<sup>2</sup> = H   R<sup>5</sup> = Ph   R<sup>6</sup> = H   R<sup>7</sup> = H  
R<sup>3</sup> = R<sup>b</sup>   R<sup>4</sup> = Ph  
Schmp. 240°C (Zers.)

15

Beispiel 86

X = O   R<sup>1</sup> = CO<sup>i</sup>Pr   R<sup>2</sup> = H   R<sup>5</sup> = H   R<sup>6</sup> = H   R<sup>7</sup> = H  
R<sup>3</sup> = CO-(2-Chlorphenyl)   R<sup>4</sup> = H

20 Beispiel 87

X = O   R<sup>1</sup> = CO<sup>i</sup>Pr   R<sup>2</sup> = H   R<sup>5</sup> = H   R<sup>6</sup> = H   R<sup>7</sup> = H  
R<sup>3</sup> = CO-(3-Chlorphenyl)   R<sup>4</sup> = H

Beispiel 88

25 X = O   R<sup>1</sup> = CO<sup>i</sup>Pr   R<sup>2</sup> = H   R<sup>5</sup> = H   R<sup>6</sup> = H   R<sup>7</sup> = H  
R<sup>3</sup> = CO-(4-Chlorphenyl)   R<sup>4</sup> = H

Beispiel 89

30 X = O   R<sup>1</sup> = CO<sup>i</sup>Pr   R<sup>2</sup> = H   R<sup>5</sup> = H   R<sup>6</sup> = H   R<sup>7</sup> = H  
R<sup>3</sup> = CO-(2-Fluorphenyl)   R<sup>4</sup> = H

Beispiel 90

X = O   R<sup>1</sup> = CO<sup>i</sup>Pr   R<sup>2</sup> = H   R<sup>5</sup> = H   R<sup>6</sup> = H   R<sup>7</sup> = H  
R<sup>3</sup> = CO-(3-Fluorphenyl)   R<sup>4</sup> = H

35

-33-

1 Beispiel 91

X = O    R<sup>1</sup> = COiPr    R<sup>2</sup> = H    R<sup>5</sup> = H    R<sup>6</sup> = H    R<sup>7</sup> = H  
 R<sup>3</sup> = CO-(4-Fluorphenyl)    R<sup>4</sup> = H

5 Beispiel 92

X = O    R<sup>1</sup> = COiPr    R<sup>2</sup> = H    R<sup>5</sup> = H    R<sup>6</sup> = H    R<sup>7</sup> = H  
 R<sup>3</sup> = CO-(4-Iodphenyl)    R<sup>4</sup> = H

Beispiel 93

10 X = O    R<sup>1</sup> = COiPr    R<sup>2</sup> = H    R<sup>5</sup> = H    R<sup>6</sup> = H    R<sup>7</sup> = H  
 R<sup>3</sup> = CO-(2,3,4-Trimethoxyphenyl)    R<sup>4</sup> = H

Beispiel 94

15 X = O    R<sup>1</sup> = COiPr    R<sup>2</sup> = H    R<sup>5</sup> = H    R<sup>6</sup> = H    R<sup>7</sup> = H  
 R<sup>3</sup> = CO-(2-Methoxyphenyl)    R<sup>4</sup> = H

Beispiel 95

20 X = O    R<sup>1</sup> = COiPr    R<sup>2</sup> = H    R<sup>5</sup> = H    R<sup>6</sup> = H    R<sup>7</sup> = H  
 R<sup>3</sup> = COOPh    R<sup>4</sup> = H

Beispiel 96

X = O    R<sup>1</sup> = COiPr    R<sup>2</sup> = H    R<sup>5</sup> = H    R<sup>6</sup> = H    R<sup>7</sup> = H  
 R<sup>3</sup> = CONMe<sub>2</sub>    R<sup>4</sup> = H

25 Beispiel 97

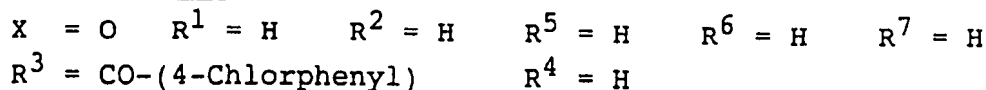
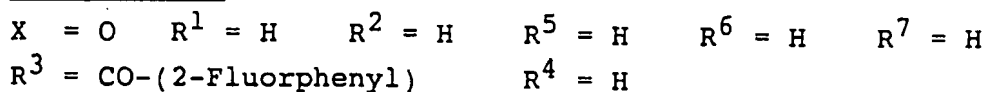
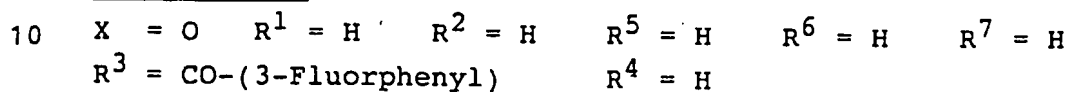
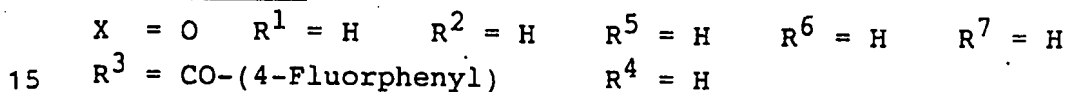
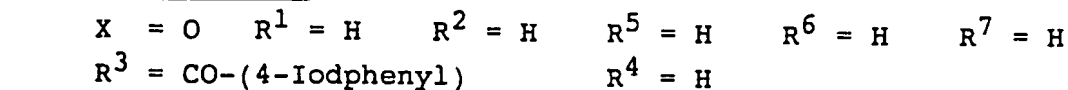
X = O    R<sup>1</sup> = COiPr    R<sup>2</sup> = H    R<sup>5</sup> = H    R<sup>6</sup> = H    R<sup>7</sup> = H  
 R<sup>3</sup> = CO-(2-Thienyl)    R<sup>4</sup> = H

Beispiel 98

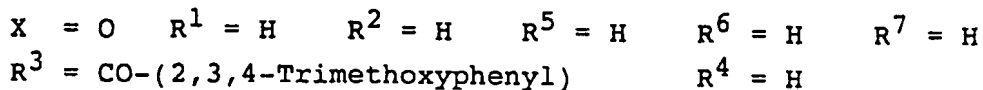
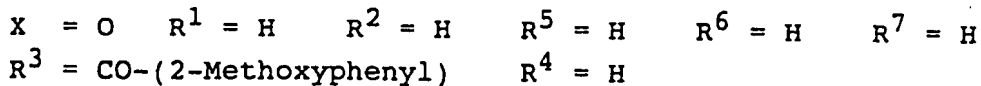
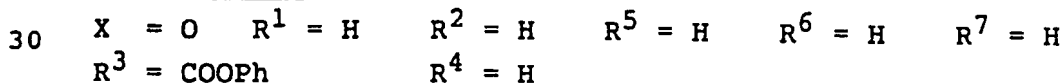
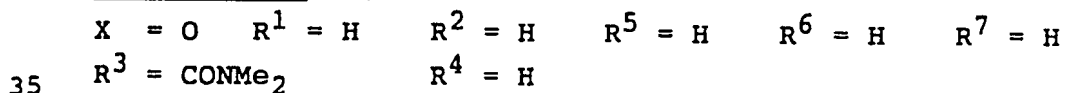
30 X = O    R<sup>1</sup> = H    R<sup>2</sup> = H    R<sup>5</sup> = H    R<sup>6</sup> = H    R<sup>7</sup> = H  
 R<sup>3</sup> = CO-(2-Chlorphenyl)    R<sup>4</sup> = H

Beispiel 99

35 X = O    R<sup>1</sup> = H    R<sup>2</sup> = H    R<sup>5</sup> = H    R<sup>6</sup> = H    R<sup>7</sup> = H  
 R<sup>3</sup> = CO-(3-Chlorphenyl)    R<sup>4</sup> = H

1 Beispiel 1005 Beispiel 101Beispiel 102Beispiel 103Beispiel 104

20

Beispiel 10525 Beispiel 106Beispiel 107Beispiel 108

-35-

1 Beispiel 109

X = O    R<sup>1</sup> = H    R<sup>2</sup> = H    R<sup>5</sup> = H    R<sup>6</sup> = H    R<sup>7</sup> = H  
 R<sup>3</sup> = CO-(2-Thienyl)    R<sup>4</sup> = H

5 Beispiel 110

X = O    R<sup>1</sup> = H    R<sup>2</sup> = H    R<sup>5</sup> = H    R<sup>6</sup> = H    R<sup>7</sup> = H  
 R<sup>3</sup> = CO-(4-tert-Butylphenyl)    R<sup>4</sup> = H

Beispiel 111

10 X = O    R<sup>1</sup> = H    R<sup>2</sup> = H    R<sup>5</sup> = H    R<sup>6</sup> = H    R<sup>7</sup> = H  
 R<sup>3</sup> = H    R<sup>4</sup> = H  
 Salz: 2HCl

Beispiel 112

15 X = O    R<sup>1</sup> = COiPr    R<sup>2</sup> = H    R<sup>5</sup> = H    R<sup>6</sup> = H    R<sup>7</sup> = H  
 R<sup>3</sup> = COMe    R<sup>4</sup> = 4-Acetylamino-phenyl

Beispiel 113

20 X = O    R<sup>1</sup> = COiPr    R<sup>2</sup> = H    R<sup>5</sup> = H    R<sup>6</sup> = H    R<sup>7</sup> = H  
 R<sup>3</sup> = COMe    R<sup>4</sup> = Ph

**Messung der Hemmung der Aktivität gereinigter Stickstoff-monoxid-Synthase (NOS)**

25 Bei diesem Aktivitätsassay wird das bei der Bildung von NO durch gereinigte NOS anfallende Koprodukt L-Citrullin quantitativ erfaßt. Als Substrat der Enzymreaktion wird <sup>3</sup>H-radiomarkiertes L-Arginin eingesetzt, das zu <sup>3</sup>H-L-Citrullin und NO umgesetzt wird. Nach Beendigung der

30 Enzyminkubation wird entstandenes L-Citrullin von unverbrauchtem L-Arginin mittels Ionenaustauschchromatographie aus dem Reaktionsgemisch entfernt; die durch Flüssigkeitsszintillation gemessene <sup>3</sup>H-Aktivität entspricht dann der Menge an L-Citrullin, die ein direktes Maß für die

35 Aktivität der NOS ist.

-36-

1 Das Grundmedium für die Durchführung der Enzymreaktion  
ist TE-Puffer (Triethanolamin, EDTA, pH 7,0). Das End-  
volumen jeder Inkubation beträgt 100 µl. Das Reaktions-  
gemisch wird erhalten, indem die folgenden 6 Komponenten  
5 auf Eis gemischt werden:

1. "REA-Mix" (pH 7,0), der Triethanolamin, Calciumchlo-  
rid, Magnesiumchlorid, EDTA, L-Arginin, Calmodulin und  
Flavin-Adenin-Dinukleotid (FAD) enthält;
- 10 2. frisch zubereitete Stammlösung von β-Nicotinamid-  
Adenin-Dinukleotid-Phosphat, reduzierte Form (NADPH);  
3. (6R)-5,6,7,8-Tetrahydro-L-Biopterin-Dihydrochlorid-  
Stammlösung (BH<sub>4</sub>) oder - für Versuche ohne BH<sub>4</sub> - statt-  
dessen TE-Puffer;
- 15 4. gereinigte NO-Synthase aus Schweinekleinhirn oder aus  
Schweineleber;
5. L-[2,3,4,5-<sup>3</sup>H]-Arginin-Hydrochlorid-Stammlösung (1,5-  
2,6 TBq/mmol);
6. zu testende Substanz.

20

Die finalen Konzentrationen der Komponenten im Inkuba-  
tionsvolumen von 100 µl sind:

- Triethanolamin 50 mM, EDTA 0,5 mM, CaCl<sub>2</sub> 226 µM, MgCl<sub>2</sub>  
477 µM, L-Arginin 50 µM, Calmodulin 0,5 µM, FAD 5 µM,  
25 NADPH 1 mM, BH<sub>4</sub> (wenn zugesetzt) 2 µM, zu testende  
Substanz 100 µM. Nach dem Mischen der Komponenten auf Eis  
wird der Reaktionsansatz sofort in einem Wasserbad bei  
37°C für 15 Minuten inkubiert. Nach dieser Inkubations-  
zeit wird die Reaktion durch Zugabe von 900 µl eiskaltem  
30 "Stoppuffer" (20 mM Natriumacetat, 2 mM EDTA, pH 5,5)  
abgestoppt und der Ansatz (Gesamtvolumen jetzt 1,0 ml)  
auf Eis gestellt. Zur Abtrennung des nicht umgesetzten  
<sup>3</sup>H-L-Arginins wird das Gemisch auf eine Ionenaustauscher-

35

-37-

1 säule mit 0,8 ml Dowex AG 50 WX-8 (100-200 mesh) gegeben,  
 die zuvor mit 2 ml Stoppuffer gespült und äquilibriert  
 wurde. Nach dem Auftragen der Probe wird die Säule zwei-  
 mal mit je 1 ml Wasser eluiert. Der Durchlauf der Probe  
 5 und das Eluat werden in Szintillationsgefäßen aufgefangen  
 und gereinigt (Gesamtvolumen 3 ml). Zu den 3 ml wäßriger  
 Meßlösung werden 9 ml Szintillator-Lösung gegeben und die  
 homogene Mischung wird in einem Flüssigszintillations-  
 zähler Tricarb 2500 TR (Packard) 1 Minute pro Probe ge-  
 10 messen. Die mit der zu testenden Substanz gefundene Akti-  
 vität wird in Prozent der Aktivität der Kontrolle angege-  
 ben. Jede Substanz wird in einer Konzentration von 100 µM  
 in Anwesenheit von 2 µM Tetrahydrobiopterin auf antago-  
 nistische Wirkung sowie in Abwesenheit von Tetrahydrobio-  
 15 pterin auf agonistische Wirkung auf die NOS getestet.  
 Alle Inkubationen werden in Triplikaten angesetzt. Jeder  
 Versuch wird dreimal mit verschiedenen Enzympräparationen  
 wiederholt. Einige Ergebnisse sind in der folgenden  
 Tabelle angegeben.

20

	Verbindung des Beispiels	Enzym aus	Citrullin-Bildung (% der Kontrolle)
25	57	Schweinehirn	66,3
	69	Schweinehirn	52,3
	70	Schweinehirn	42,5
	71	Schweinehirn	46,2
	73	Schweinehirn	0,0
30	74	Schweinehirn	42,6
	80	Schweinehirn	1,5
	82	Schweinehirn	6,7
	85	Schweinehirn	0,0

35 Die nachfolgenden Beispiele betreffen pharmazeutische  
 Zubereitungsformen

1

**Beispiel A**

Gelatineweichkapseln, enthaltend 100 mg Wirkstoff pro Kapsel:

5

	pro Kapsel
Wirkstoff	100 mg
aus Kokosfett fraktioniertes Triclycerid-Gemisch	400 mg
Kapselinhalt	500 mg

10

**Beispiel B**

Injektionslösung, enthaltend 2,0 mg Wirkstoff pro ml:

15

	pro ml
Wirkstoff	2,0 mg
Polyethylenglycol 400	5,0 mg
Natriumchlorid	2,7 mg
Wasser zu Injektionszwecken	ad 1 ml

**Beispiel C**

20

Emulsion, enthaltend 60 mg Wirkstoff pro 5 ml:

25

	pro 100 ml Emulsion
Wirkstoff	1,2 g
Neutralöl	q.s.
Natriumcarboxymethylcellulose	0,6 g
Polyoxyethylen-stearat	q.s.
Glycerin rein	0,2 bis 2,0 g
Geschmacksstoff	q.s.
Wasser (entsalzt oder destilliert)	ad 100 ml

30

**Beispiel D**

Rektale Arzneiform, enthaltend 40 mg Wirkstoff pro Suppositorium:

35

	pro Suppositorium
Wirkstoff	40 mg
Suppositoriengrundmasse	ad 2 g



1

**Beispiel E**

Tabletten, enthaltend 40 mg Wirkstoff pro Tablette:

	pro Tablette
5 Wirkstoff	40 mg
Lactose	600 mg
Maisstärke	300 mg
lösliche Stärke	20 mg
Magnesiumstearat	40 mg
10	<hr/> 1000 mg

**Beispiel F**

Dragees, enthaltend 50 mg Wirkstoff pro Dragee:

	pro Dragee
15 Wirkstoff	50 mg
Maisstärke	100 mg
Lactose	60 mg
sec. Calciumphosphat	30 mg
lösliche Stärke	5 mg
20 Magnesiumstearat	10 mg
kolloidale Kieselsäure	5 mg
	<hr/> 260 mg

**Beispiel G**

25 Für die Herstellung des Inhalts von Hartgelatine kapseln eignen sich die folgenden Rezepturen:

a) Wirkstoff	100 mg
Maisstärke	300 mg
	<hr/> 400 mg
30 b) Wirkstoff	140 mg
Milchzucker	180 mg
Maisstärke	180 mg
	<hr/> 500 mg

35

-40-

1

**Beispiel H**

Tropfen können nach folgender Rezeptur hergestellt werden  
(100 mg Wirkstoff in 1 ml = 20 Tropfen):

5	Wirkstoff	10	g
	Benzoessäuremethylester	0,07	g
	Benzoessäureethylester	0,03	g
	Ethanol 96 %ig	5	ml
	entmineralisiertes Wasser	ad 100	ml

10

15

20

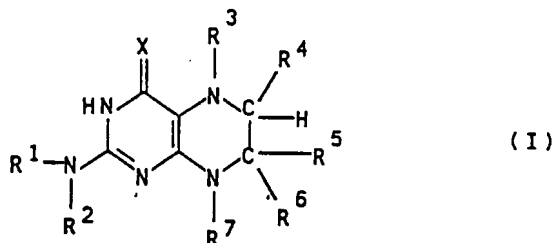
25

30

35

## P A T E N T A N S P R Ü C H E

1. Verwendung von Pteridin-Derivaten der allgemeinen Formel I,



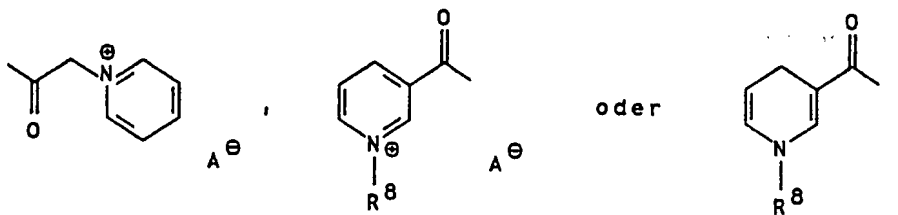
in der

X für O oder NH steht;

R<sup>1</sup> für Wasserstoff, Methyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)-Alkanoyl, Nicotinoyl oder (1-Methyl-3-pyridinio)carbonyl steht;

R<sup>2</sup> für Wasserstoff oder Methyl steht;

R<sup>3</sup> für Wasserstoff, Methyl, Ethyl, Benzyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)-Alkanoyl, unsubstituiertes Benzoyl, substituiertes Benzoyl, Pyridoyl, Thienylcarbonyl, einen der Reste



den Rest R<sup>9</sup>R<sup>9a</sup>N-CO-, den Rest R<sup>9</sup>R<sup>9a</sup>N-CS-, Phenoxy-carbonyl oder Benzyloxycarbonyl steht;

R<sup>4</sup> für Wasserstoff, (C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>)-Alkyl, unsubstituiertes Phenyl, substituiertes Phenyl oder den Rest R<sup>4a</sup>-CH<sub>2</sub>- steht;

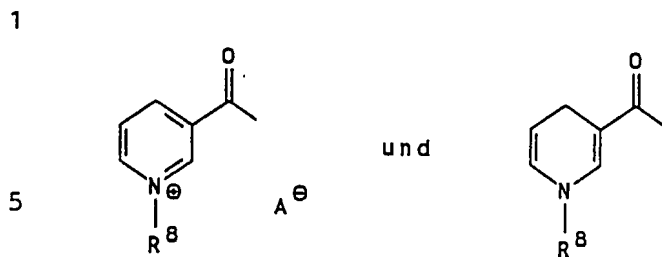
R<sup>4a</sup> für Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkylmercapto, den Rest -S(O)<sub>m</sub>R<sup>10</sup>, wobei m für die Zahlen 1 oder 2 steht, den Rest -NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup> oder den Rest -OR<sup>13</sup> steht oder

-42-

- 1     $R^3$  und  $R^{4a}$  zusammen für die Gruppierung -CO-O- stehen,  
wobei deren Carbonyl-C-Atom an die 5-Position des  
Pteridinmoleküls gebunden ist;
- $R^5$  für Wasserstoff, Methyl oder Phenyl steht;
- 5     $R^6$  für Wasserstoff oder Methyl steht;
- $R^7$  für Wasserstoff oder Methyl steht;
- $R^8$  für  $(C_1-C_{10})$ -Alkyl oder Benzyl steht;
- $R^9$  für Wasserstoff,  $(C_1-C_6)$ -Alkyl, Cyclohexyl, Phenyl  
oder Benzoyl steht;
- 10    $R^{9a}$  für Wasserstoff, Methyl oder Ethyl steht;
- $R^{10}$  für Methyl steht;
- $R^{11}$  und  $R^{12}$  unabhängig voneinander für Wasserstoff oder  
Methyl stehen;
- $R^{13}$  für Wasserstoff,  $(C_1-C_{10})$ -Alkyl, 2-Methoxyethyl,  
15    Phenyl, 3-Phenylpropyl, 3-Cyclohexylpropyl,  $(C_1-C_5)$ -  
Alkanoyl, Hydroxyacetyl, unsubstituiertes oder im  
Alkylteil durch einen Phenylrest substituiertes  
2-Amino- $(C_2-C_6)$ -alkanoyl oder  $((C_1-C_2)$ -Alkoxy)carbo-  
nyl steht;
- 20    $A^\ominus$  für ein pharmakologisch verträgliches Anion steht;  
und ihrer tautomeren Formen sowie ihrer pharmakologisch  
verträglichen Salze zur Vorbeugung und Behandlung von  
Krankheiten, die durch einen erhöhten Stickstoffmonoxid-  
Spiegel bedingt sind.
- 25    2. Verwendung gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet,  
daß X für Sauerstoff steht.
3. Verwendung gemäß Anspruch 1 und/oder 2, dadurch ge-  
kennzeichnet, daß  $R^3$  für Wasserstoff,  $(C_1-C_5)$ -Alkanoyl,  
30    unsubstituiertes Benzoyl, ein-, zwei- oder dreifach sub-  
stituiertes Benzoyl, Thienylcarbonyl, Nicotinoyl, einen  
der Reste

35

-43-



oder für  $R^9\text{NH-CO-}$ ,  $R^9\text{NH-CS-}$  oder  $(\text{CH}_3)_2\text{N-CO-}$  steht.

10 4. Verwendung gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß  $R^4$  für Wasserstoff, Phenyl, durch eine Acetylaminogruppe substituiertes Phenyl oder den Rest  $R^{4a}\text{-CH}_2\text{-}$  steht, wobei bevorzugt  $R^{4a}$  für Wasserstoff oder den Rest  $\text{-OR}^{13}$  steht, wobei beson-  
 15 ders bevorzugt  $R^{13}$  für  $(\text{C}_1\text{-C}_{10})\text{-Alkyl}$  oder  $(\text{C}_1\text{-C}_5)\text{-Alkanoyl}$  steht.

5. Verwendung gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4 zur Behandlung und Vorbeugung pathologischer Blut-  
 20 druckabfälle, insbesondere beim septischen Schock und der Krebstherapie mit Cytokinen.

6. Verwendung gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4 zur Behandlung und Vorbeugung von entzündlichen Er-  
 25 krankungen, insbesondere Colitis ulcerosa.

7. Verwendung gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4 zur Behandlung und Vorbeugung von Infarktschäden und/oder Reperfusionsschäden.

30 8. Verwendung gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4 zur Behandlung und Vorbeugung von Transplantat-Ab-

35

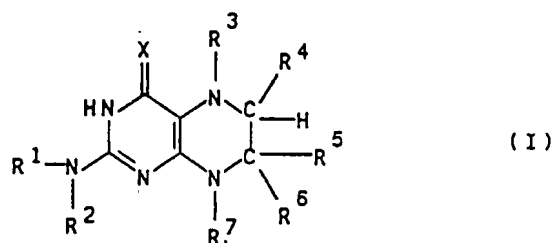
-44-

1 stoßungsreaktionen.

9. Verwendung gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1  
bis 4 zur Behandlung und Vorbeugung von Erkrankungen des  
5 Nervensystems aus der Reihe Morbus Alzheimer, Epilepsie  
und Migräne.

10. Pteridin-Derivate der allgemeinen Formel I,

10



15

in der

X für O oder NH steht;

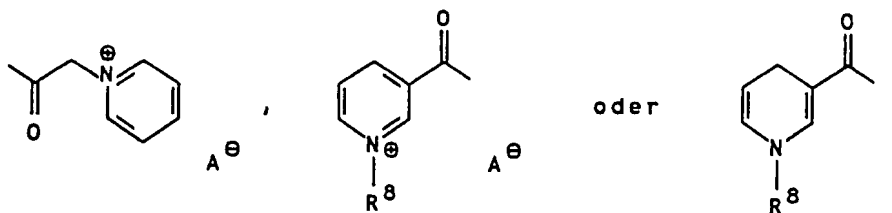
R<sup>1</sup> für Wasserstoff, Methyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)-Alkanoyl, Nicotinoyl  
oder (1-Methyl-3-pyridinio)carbonyl steht;

20

R<sup>2</sup> für Wasserstoff oder Methyl steht;

R<sup>3</sup> für Wasserstoff, Methyl, Ethyl, Benzyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)-Alka-  
noyl, unsubstituiertes Benzoyl, substituiertes Ben-  
zoyl, Pyridoyl, Thienylcarbonyl, einen der Reste

25



30

35

- 1 den Rest  $R^9R^{9a}N-CO-$ , den Rest  $R^9R^{9a}N-CS-$ , Phenoxy-carbonyl oder Benzyloxycarbonyl steht;
- $R^4$  für Wasserstoff,  $(C_2-C_5)$ -Alkyl, unsubstituiertes Phenyl, substituiertes Phenyl oder den Rest  $R^{4a}-CH_2-$  steht;
- 5  $R^{4a}$  für Wasserstoff,  $(C_1-C_4)$ -Alkylmercapto, den Rest  $-S(O)_mR^{10}$ , wobei m für die Zahlen 1 oder 2 steht, den Rest  $-NR^{11}R^{12}$  oder den Rest  $-OR^{13}$  steht oder
- $R^3$  und  $R^{4a}$  zusammen für die Gruppierung  $-CO-O-$  stehen, wobei deren Carbonyl-C-Atom an die 5-Position des Pteridinmoleküls gebunden ist;
- 10  $R^5$  für Wasserstoff, Methyl oder Phenyl steht;
- $R^6$  für Wasserstoff oder Methyl steht;
- $R^7$  für Wasserstoff oder Methyl steht;
- 15  $R^8$  für  $(C_1-C_{10})$ -Alkyl oder Benzyl steht;
- $R^9$  für Wasserstoff,  $(C_1-C_6)$ -Alkyl, Cyclohexyl, Phenyl oder Benzoyl steht;
- $R^{9a}$  für Wasserstoff, Methyl oder Ethyl steht;
- $R^{10}$  für Methyl steht;
- 20  $R^{11}$  und  $R^{12}$  unabhängig voneinander für Wasserstoff oder Methyl stehen;
- $R^{13}$  für Wasserstoff,  $(C_1-C_{10})$ -Alkyl, 2-Methoxyethyl, Phenyl, 3-Phenylpropyl, 3-Cyclohexylpropyl,  $(C_1-C_5)$ -Alkanoyl, Hydroxyacetyl, unsubstituiertes oder im Alkylteil durch einen Phenylrest substituiertes
- 25 2-Amino- $(C_2-C_6)$ -alkanoyl oder  $((C_1-C_2)$ -Alkoxy)carbonyl steht;
- $A^\ominus$  für ein pharmakologisch verträgliches Anion steht; und ihrer tautomeren Formen sowie ihrer pharmakologisch
- 30 verträglichen Salze, wobei aber, wenn X für Sauerstoff und gleichzeitig  $R^4$  für den Rest  $R^{4a}-CH_2-$  steht, mindestens einer der Substituenten  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  und  $R^7$  eine andere Bedeutung als Wasserstoff hat, als pharmakologische Wirkstoffe.